

UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



## **MANIFESTAÇÕES ORAIS DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS**

**Maria Teresa Franchi Mendes**

MESTRADO INTEGRADO

2011



UNIVERSIDADE DE LISBOA  
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



## **MANIFESTAÇÕES ORAIS DE DOENÇAS GASTROINTESTINAIS**

**Maria Teresa Franchi Mendes**

**Dissertação, Orientada pela Doutora Ana Cristina Jácome**

**MESTRADO INTEGRADO**

2011



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

APC: *Adenomatous polyposis coli*

AAE: Anti-endomísio

ALU: Úlceras tipo Afta

ATt: Anti-transglutaminase

CD: Doença de Crohn

CPO: Cariados, perdidos e obturados

ED: Defeitos de esmalte

EIM: Manifestações Extra-Intestinais

FAP: Polipose adenomatosa familiar

GERD: Doença do refluxo gastroesofágico

GFD: Dieta livre de glúten

GI: Gastrointestinal

GS: Síndrome de Gardner

GSE: Doença celíaca

IBD: Doença inflamatória intestinal

Ig: Imunoglobulina

OFG: Granulomatose oro-facial

PV: Pioestomatite vegetante

UC: Colite Ulcerativa

## RESUMO

Várias doenças sistémicas têm manifestações a nível da cavidade oral, como é o caso das doenças gastrointestinais.

O objectivo desta tese baseia-se na identificação e descrição das manifestações orais de doenças gastrointestinais. Estas doenças incluem a doença intestinal inflamatória, que engloba a doença de Crohn e a colite ulcerativa, a doença celíaca, a doença do refluxo gastroesofágico, a síndrome de Gardner e as neoplasias do tracto gastrointestinal.

Estão descritos vários sinais e sintomas orais, que podem preceder, coincidir ou ocorrer após o início da doença gastrointestinal ou como consequência do seu tratamento.

Os mecanismos pelos quais se desenvolvem as manifestações orais ainda não estão totalmente compreendidos.

As manifestações orais podem ser específicas, não específicas ou secundárias a uma deficiência nutricional resultante da própria doença gastrointestinal. Podem ainda reflectir a actividade da doença intestinal.

As manifestações orais podem constituir uma ferramenta muito útil no diagnóstico de doenças gastrointestinais, quer para o médico dentista, que pode contribuir para o diagnóstico precoce ou para o gastroenterologista, que para além disto, as manifestações orais podem ser útil no controlo e monitorização da doença gastrointestinal.

**Palavras-chave:** manifestações orais doenças gastrointestinais, doença de Crohn oral, manifestações orais colite ulcerativa, manifestações orais doença celíaca, manifestações orais doença do refluxo gastroesofágico, síndrome de Gardner, metástases orais neoplasia gastrointestinal

## ABSTRACT

Many systemic diseases have manifestations in the oral cavity, this is the case of the gastrointestinal diseases.

The purpose of this study consists on the identification and description of the oral manifestations of the gastrointestinal disorders, these include: the inflammatory bowel disease, which comprises Crohn's disease and ulcerative colitis, celiac disease, gastroesophageal reflux disease, Gardner's syndrome and gastrointestinal cancer.

There are many oral signs and symptoms described, that can precede, coincide, follow or even occur as a consequence of the treatment of the gastrointestinal disease.

The development of the oral manifestations is not yet fully understood.

The oral manifestations can be specific, non-specific or secondary to a nutritional deficiency. They can reflect the intestinal disease's activity.

The oral manifestations can provide an useful tool in the diagnosis of the gastrointestinal diseases, whether for the dentist, who can contribute for the early diagnosis, whether for the gastroenterologist, for whom the oral manifestations may be useful in the follow-up of the gastrointestinal disease, since these may follow a parallel activity to the intestinal disease.

**Key words:** oral manifestations of gastrointestinal diseases, oral Crohn's disease, oral manifestations ulcerative colitis, oral manifestations celiac disease, oral manifestations gastroesophageal reflux, Gardner's syndrome, oral metastasis gastrointestinal cancer

## ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	III
Resumo	IV
Abstract	V
1. Introdução	1
2. Doença inflamatória intestinal	1
2.1 Manifestações orais da doença inflamatória intestinal	3
2.2 Doença de Crohn	4
2.2.1 Manifestações orais da doença de Crohn	5
2.2.2 Implicações clínicas das manifestações orais da doença de Crohn	7
2.3 Colite ulcerativa	8
2.3.1 Manifestações orais da colite ulcerativa	8
2.3.2 Implicações clínicas das manifestações orais da colite ulcerativa	10
3. Doença celíaca	10
3.1 Manifestações orais da doença celíaca	13
3.2 Implicações clínicas das manifestações orais da doença celíaca	18
4. Doença do refluxo gastroesofágico	18
4.1 Manifestações orais da doença do refluxo gastroesofágico	20
4.2 Implicações clínicas das manifestações orais da doença do refluxo gastro-esofágico	24
5. Síndrome de Gardner	24
5.1 Manifestações orais da síndrome de Gardner	25
5.2 Implicações clínicas das manifestações orais da síndrome de Gardner	28
6. Neoplasias do tracto gastrointestinal	28
6.1 Metástases orais das neoplasias malignas gastrointestinais	29
7. Conclusões	29
Referências Bibliográficas	31
Anexos	40



## 1. INTRODUÇÃO

As manifestações orais podem ocorrer antes do início dos sintomas das doenças gastrointestinais (GI), durante o decurso da doença ou persistir mesmo após a doença ter sido resolvida (Daley *et al.* 2007). Por vezes, as lesões orais são semelhantes às lesões GI, enquanto que, outras vezes, as alterações orais são causadas por alterações sistémicas secundárias a doença GI, como as relacionadas com a má absorção (Daley *et al.* 2007).

## 2. DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL

A Doença Inflamatória Intestinal (IBD *Inflammatory Bowel Disease*) é o termo geral usado para um grupo de distúrbios inflamatórios crónicos de causa desconhecida que envolvem o tracto GI (Brito *et al.* 2006, Lourenço *et al.* 2009). Estima-se que afecte cerca de 0,37% da população (Brito *et al.* 2006, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009). A doença de Crohn (CD *Crohn's Disease*) e a Colite Ulcerativa (UC *Ulcerative Colitis*) são as suas principais apresentações (Dunlap *et al.* 1997, Rothfuss *et al.* 2006, Brito *et al.* 2008, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Dotson *et al.* 2010, Logan 2010). Tratam-se de doenças intestinais crónicas inflamatórias (Williams *et al.* 2008, Dotson *et al.* 2010), idiopáticas (Williams *et al.* 2008), recidivantes, que são secundárias a uma desregulação imune (Dotson *et al.* 2010) em indivíduos com susceptibilidade genética (Roriz 2008). Resultando em sintomas intestinais, como dor abdominal, diarreia, hemorragia rectal e ainda perda de peso e má nutrição (Rehberger *et al.* 1998, Ahmad *et al.* 2001, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Dotson *et al.* 2010). São mais frequentemente diagnosticadas entre a 3.<sup>a</sup> e a 4.<sup>a</sup> décadas de vida e estima-se que 20% dos indivíduos afectados desenvolvem sintomas durante a infância (Roriz 2008, Saalman *et al.* 2009).

A UC normalmente afecta a mucosa do cólon com extensão e severidade variáveis (Lourenço *et al.* 2009, Pincelli 2010). Enquanto que, a CD geralmente envolve a porção terminal do íleo e inicial do cólon, mas qualquer local do tracto gastrointestinal desde a cavidade oral ao ânus pode ser afectado (Scully *et al.* 1982, Coenen *et al.* 1988, Dunlap *et al.* 1997, Rehberger *et al.* 1998, Dupuy *et al.* 1999, Roriz 2008, Lourenço *et al.* 2009, Pincelli 2010). Considera-se que a UC e a CD são doenças sistémicas, em que, na maior parte das vezes, o tracto GI é o principal afectado (Folashade *et al.* 2008), mas frequentemente também envolvem outros órgãos (Rothfuss *et al.* 2006, Folashade *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Williams *et al.* 2008).

A patogénese da IBD ainda não é clara (Brito *et al.* 2008, Pincelli 2010). Por sua vez, a patogénese das manifestações extra-intestinais (EIM *Extra-intestinal Manifestations*) associadas a IBD é pouco entendida (Folashade *et al.* 2008), mas tem sido estabelecida uma susceptibilidade genética para as EIM (Williams *et al.* 2008) e supõe-se que muitas das EIM serão devidas a reacções imunes (Folashade 2008).

As EIM podem ocorrer entre 25 a 50% dos pacientes com IBD (Vieira *et al.* 2006, Juillerat *et al.* 2007, Williams *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Logan 2010). O desenvolvimento de uma EIM parece propiciar o desenvolvimento de outras EIM (Rothfuss *et al.* 2006, Vieira *et al.* 2006, Pincelli 2010). Só recentemente foram estudadas EIM em crianças e apesar de limitados, os dados pediátricos sugerem que 25 a 50% dos pacientes pediátricos com IBD experiencie, pelo menos, uma EIM na altura do diagnóstico (Dotson *et al.* 2010).

As EIM podem ocorrer antes do início dos sintomas GI, durante o decurso natural da doença e, raramente, podem até ocorrer após uma colectomia em pacientes com UC (Folashade *et al.* 2008). As principais EIM incluem doenças dermatológicas, oftálmicas, músculo-esqueléticas e hepato-biliares (Vieira *et al.* 2006, Rothfuss *et al.* 2006) e estão listadas no anexo 1. A ocorrência de EIM muco-cutâneas é relativamente comum (William *et al.* 2007; Bangsgaard *et al.* 2010), estas podem ser divididas em três grupos: específicas (semelhantes às intestinais), não específicas e secundárias a deficiências nutricionais (Bangsgaard *et al.* 2010). Segundo Dotson *et al.* (2010), a artrite, as ulcerações orais recorrentes<sup>1</sup> e a colangite esclerosante primária são frequentemente encontradas na IBD. Aliás, numa coorte de 1649 pacientes com IBD, a artrite e as úlceras tipo afta (ALU *Aphthous-like Ulcers*) foram as mais frequentes EIM de IBD antes do diagnóstico (José *et al.* 2009 cite in Logan 2010). Em Portugal, encontrou-se uma associação positiva significativa de artrite com manifestações dermatológicas, oculares e orais (Velo 1996 cite in Vieira *et al.* 2006). A ocorrência de algumas das EIM mais relatadas ó artrite periférica pauciarticular, ALU, eritema nodoso e episclerite ó parece estar relacionada com a actividade da doença intestinal (Juillerat *et al.* 2007, Williams *et al.* 2008, Pincelli 2010). Enquanto que, outras EIM, como a poliartrite periférica e a colangite esclerosante primária, parecem seguir um

---

<sup>1</sup> Scully (2006) sugeriu que o termo ulcerações orais recorrentes deve ser reservado às úlceras presentes em pacientes sem doenças sistémicas e que as úlceras com aparência clínica semelhante a aftas em doenças sistémicas devem ser designadas úlceras tipo afta (cite in Campisi *et al.* 2008).

curso independente do da actividade da doença (Rothfuss *et al.* 2006, Juillerat *et al.* 2007, Williams *et al.* 2008, Pincelli 2010). A artrite é a EIM mais frequente, registando uma prevalência de 10 a 35% (Vieira *et al.* 2006) e apesar de não muito descrita, pensa-se que a articulação têmporo-madibular também possa ser atingida (Daley *et al.* 2007, Paradowska *et al.* 2008). Algumas manifestações, como as lesões orais, a litíase biliar, a pancreatite, a nefrolitíase e a amiloidose estão mais associadas com a CD do que com a UC (Rothfuss *et al.* 2006).

## **2.1 Manifestações orais da doença inflamatória intestinal**

Estima-se que a prevalência de manifestações orais na IBD varie de 0 a 9% em adultos segundo Brito *et al.* (2008). As lesões orais podem preceder, coincidir ou suceder ao início dos sintomas intestinais e, geralmente, sendo paralelas à actividade da doença intestinal (Brito *et al.* 2008, Folashade *et al.* 2008, Pincelli 2010). Segundo Lourenço *et al.* (2009), as manifestações orais de IBD são pouco frequentes, mas podem ser a única evidência de doença sistémica subjacente. Estas têm sido identificadas na população pediátrica (Logan 2010), sendo mesmo consideradas comuns em crianças com IBD (Harty *et al.* 2005, Rowland *et al.* 2010).

A cavidade oral é mais frequentemente acometida pela CD que pela UC (Daley *et al.* 2007, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Logan 2010, Pincelli 2010). As manifestações orais mais comuns da IBD incluem: ALU e úlceras persistentes, pioestomatite vegetante (PV), edemas difusos labiais, jugais e gengivais (Dunlap *et al.* 1997, Lourenço *et al.* 2009). A candidíase, disfagia, xerostomia e halitose também estão descritas (Daley *et al.* 2007, Roriz 2008, Triantafillidis *et al.* 2008).

No estudo de Lourenço *et al.* (2009), em que analisaram seis pacientes com IBD, a lesão oral mais comum foram as ALU (em quatro de seis), sendo que as lesões orais melhoraram após o tratamento da doença intestinal em todos os seis casos. Em quatro o diagnóstico de IBD foi suspeitado a partir do exame oral e dois apresentaram lesões orais durante surtos da IBD previamente diagnosticada (Lourenço *et al.* 2009).

As ALU ocorrem em cerca de 0,5 a 35% dos pacientes com IBD (Pittock 2006 cite in Roriz 2008, Yüksel *et al.*, 2009), normalmente, durante a fase activa da doença (Pincelli 2010). A associação com a IBD reflecte, provavelmente, a existência de deficiências hematínicas associadas (Scully *et al.* 2008).

No estudo de Dotson *et al.* (2010), observaram que 28,2% das crianças experienciaram uma ou mais EIM, sendo a artralgia (17%), as ALU (8%), a artrite (4%)

e o eritema nodoso as mais comuns, observaram ainda que pacientes com CD foram três vezes mais prováveis de desenvolverem ALU que pacientes com CU.

O tratamento da condição subjacente é, normalmente, suficiente no controlo das lesões orais (Rothfuss *et al.* 2006, Lourenço *et al.* 2009).

Tem sido reportada uma alta prevalência de cárie em pacientes com CD (Brito *et al.* 2008, Triantafillidis *et al.* 2008) e pouca informação sobre a prevalência de cárie em UC e sobre a prevalência da periodontite em ambas as doenças (Brito *et al.* 2008).

Como os mediadores inflamatórios chave envolvidos no dano tecidual da CD e da doença periodontal são comuns - citocinas e metaloproteinases da matriz, o estudo de Brito *et al.* (2008) coloca a hipótese que os pacientes com IBD poderiam ser mais susceptíveis à periodontite. Brito *et al.* (2006) sugeriram que possa existir um fenótipo hiper-reactivo de neutrófilos que potencie uma maior destruição periodontal, devido a uma pré-activação pelos mediadores da IBD. No estudo de Brito *et al.* (2008) avaliaram 99 CD, 80 UC e 74 no grupo de controlo, concluíram que os pacientes com CD e UC tinham CPO (cariados, perdidos e obturados) e profundidade de sondagem significativamente maiores que o grupo de controlo. Para além disto, pacientes com UC (quer fumadores, quer não fumadores) tinham significativamente uma maior perda de inserção que o grupo de controlo e um maior CPO e profundidade de sondagem que CD, revelando uma maior tendência para a perda de inserção e mais locais com perda de inserção igual ou superior a 3mm quando comparado com a CD. Por outro lado, no estudo de Dotson *et al.* (2010) não encontraram qualquer associação. As conclusões de Brito *et al.* (2008) de um CPO mais alto estão de acordo com estudos anteriores (Rooney 1984, Benvenius 1988, Sundh e Emilson 1989, Schütz *et al.* 2003 cite in Brito *et al.* 2008), mas em contraste com os resultados de Grössner-Schreibey (2006), que mostrou não haver diferenças significativas no CPO entre casos e grupos de controlo (cite in Brito *et al.* 2008).

## 2.2 Doença de Crohn

Primeiramente descrita por Crohn e colegas em 1932, a CD é caracterizada por um envolvimento crónico granulomatoso, recidivante, inflamatório do tracto GI, particularmente do íleo terminal (Ojha *et al.* 2007, William *et al.* 2007, Roriz 2008). Cerca de 25 a 35% dos pacientes com CD desenvolvem pelo menos uma EIM (Ojha *et al.* 2007, Roriz 2008). Segundo Palamaras *et al.* (2008), as manifestações mucocutâneas foram a forma mais frequente de EIM, atingindo 22 a 75% dos pacientes com

CD e segundo Bogenrieder *et al.* (2003), a incidência atinge os 48%. Em 1969, Dudeney publicou o primeiro relatório de CD envolvendo a cavidade oral (cite in Rehberger *et al.* 1998, Ojha *et al.* 2007). Não há uma cura para a CD (Folashade *et al.* 2008, Roriz 2008), assim o tratamento inclui terapia nutricional, terapia com corticoesteróides e imunossuppressores, que por si só podem levar a efeitos secundários orais (Roriz 2008).

### 2.2.1 Manifestações orais da doença de Crohn

As lesões orais podem preceder (Scully *et al.* 1982, Dupuy *et al.* 1999, Daley *et al.* 2007, Roriz 2008, Triantafillidis *et al.* 2008, Mehrotra *et al.* 2010) em 30 a 60% dos casos (Scully *et al.* 1982, Coenen *et al.* 1988, Rehberger *et al.* 1998, Dunlap *et al.* 1997, Ojha *et al.* 2007) e em algumas vezes por um ano ou mais (Scully *et al.* 1982, Dupuy *et al.* 1999, Gibson *et al.* 2000, Ojha *et al.* 2007, Lourenço *et al.* 2009) os sintomas intestinais, especialmente em crianças (William *et al.* 2007) ou podem desenvolver-se concomitantemente e podem envolver qualquer região da cavidade oral (Ojha *et al.* 2007, Roriz 2008). Podem ser a única manifestação da CD (Mehrotra *et al.* 2010) mas de acordo com Daley *et al.* (2007), normalmente, estas desenvolvem-se em pacientes com CD conhecida.

A incidência de lesões orais na CD parece atingir os 6 a 20% (Rehberger *et al.* 1998, Ojha *et al.* 2007). A prevalência varia de 10% (Coenen *et al.* 1988, Dupuy *et al.* 1999) a 48% (Triantafillidis *et al.* 2008). Parece que maior parte da CD oral apresenta mais que uma lesão (Rowland *et al.* 2010) e tem um predomínio masculino (Rehberger *et al.* 1998, Dupuy *et al.* 1999, Pincelli 2010).

As manifestações orais consideradas específicas da CD (Ojha *et al.* 2007, Rowland *et al.* 2010) incluem: aspecto reticular da mucosa jugal e palatina, úlceras lineares profundas crônicas com bordos elevados (especialmente no vestíbulo segundo Porter *et al.* 2005, Rowland *et al.* 2010, Mehrotra *et al.* 2010, Pincelli 2010), edema difuso dos lábios, da mucosa jugal e dos tecidos gengivais (que é considerado não específico segundo Pincelli 2010), adesões da mucosa (Scully *et al.* 1982, Dupuy *et al.* 1999, Gibson *et al.* 2000, Bogenrieder *et al.* 2003, Harty *et al.* 2005, Ojha *et al.* 2007, William *et al.* 2007, Palamaras *et al.* 2008, Roriz 2008, Triantafillidis *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Logan 2010, Mehrotra *et al.* 2010, Pincelli 2010, Rowland *et al.* 2010) e queilite granulomatosa (Lourenço *et al.* 2009, Kim *et al.* 2010, Pincelli 2010). No estudo de Dupuy *et al.* (1999), as adesões da mucosa provocaram uma limitação da

abertura em dois de 9 pacientes com CD, sendo este fenómeno raro. Microscopicamente, as lesões são semelhantes às encontradas no intestino (Scully *et al.* 1982, Rehberger *et al.* 1998, Dupuy *et al.* 1999, Daley *et al.* 2007).

As ALU são consideradas comuns (Dunlap *et al.* 1997, Gibson *et al.* 2000, Juillerat *et al.* 2007, Ojha *et al.* 2007, Palamaras *et al.* 2008, Pincelli 2010, Field *et al.* 2011) e não específicas da CD (Dupuy *et al.* 1999, Harty *et al.* 2005, Pincelli 2010), ocorrendo em, pelo menos, 20 a 30% dos pacientes com CD (Dunlap *et al.* 1997, Rothfuss *et al.* 2006, Folashade *et al.* 2008). Aliás, pensa-se que cerca de 9% dos pacientes com CD não diagnosticada possam apresentar úlceras orais, quer UTA, quer úlceras lineares profundas persistentes (Porter 2005). Parece que a ocorrência de úlceras orais, ALU ou úlceras persistentes, seja das formas mais comuns de lesão oral (Woo *et al.* 1996, Field *et al.* 2011).

Alguns autores incluem outras lesões, como a persistência de linfadenopatia cervical, eritema perioral, gengivite, queilite angular (Scully *et al.* 1982, Gibson *et al.* 2000, Bogenrieder *et al.* 2003, Palamaras *et al.* 2008, Triantafillidis *et al.* 2008, Bangsgaard *et al.* 2010; Mehrotra *et al.* 2010, Rowland *et al.* 2010) ó esta última detectada em 8% dos pacientes com CD (Rothfuss *et al.* 2006), fissuras labiais (Gibson *et al.* 2000, Palamaras *et al.* 2008, Roriz 2008), inflamação das glândulas salivares (incluindo inflamação granulomatosa das glândulas salivares minor segundo Gibson *et al.* 2000) e mudanças no fluxo salivar (Logan 2010). Segundo Gibson *et al.* (2000), há diminuição da IgA secretória na saliva de pacientes com CD activa, mas não diferenças no fluxo ou capacidade tampão salivar.

Para além disto, a PV, tipicamente associada com a CU, também foi descrita na CD (Porter *et al.* 2005, Rowland *et al.* 2010). Finalmente, a síndrome de Melkersson-Rosenthal, que compreende uma tríade de edema oro-faríngeo, paralisia facial intermitente e língua fissurada, é uma manifestação de granulomatose oro-facial (OFG) (Bogenrieder *et al.* 2003, Ojha *et al.* 2007, Triantafillidis *et al.* 2008, Grave *et al.* 2009, Rowland *et al.* 2010) que parece ser confinada a adultos e a sua relação com o desenvolvimento de CD intestinal é incerta. (Rowland *et al.* 2010).

A OFG trata-se de uma condição clínica rara e heterogénea que se apresenta frequentemente com: tumefacção crónica, recorrente e difusa da zona oro-facial, úlceras orais irregulares, aumento do volume gengival e gengivite não específica e adesões na mucosa (Gibson *et al.* 2000, Bogenrieder *et al.* 2003, Triantafillidis *et al.* 2008, Grave *et al.* 2009, Saalman *et al.* 2009, Kim *et al.* 2010). O envolvimento só dos lábios designa-

se por queilite granulomatosa (Ahmad *et al.* 2001, Ojha *et al.* 2007, Grave *et al.* 2009). Inicialmente, o termo OFG foi proposto por Wiesenfeld *et al.* em 1985 para descrever lesões oro-faciais que se assemelham clínica e histopatologicamente a CD em pacientes sem evidência de CD em qualquer outro local do tracto GI (cite in Gibson *et al.* 2000, Bogenrieder *et al.* 2003, Saalman *et al.* 2009, Rowland *et al.* 2010). A associação de OFG com CD GI está bem documentada, tendo sido reportadas taxas na ordem dos 10 a 48% (Bogenrieder *et al.* 2003, Porter *et al.* 2005). Pacientes que apresentem OFG e não possuem sintomas intestinais, frequentemente, possuem CD intestinal subclínica ou, subsequentemente, irão desenvolver CD intestinal, especialmente, se mais novos (Triantafillidis *et al.* 2008, Saalman *et al.* 2009, Rowland *et al.* 2010). Ainda não é claro se todos os pacientes com OFG irão progredir para o desenvolvimento de CD intestinal (Rowland *et al.* 2010). Nos anexos 2 e 3 são apresentadas imagens das possíveis manifestações orais da doença de Crohn e prevalência dessas nos tecidos gengivais.

Segundo Rowland *et al.* (2010), as lesões específicas da CD, isto é, aquelas que apresentam granulomas não caseosos na sua histopatologia, são frequentes, ao contrário de outros autores que referem que são pouco comuns (Dupuy *et al.* 1999, Lourenço *et al.* 2009, Pincelli 2010). No estudo prospectivo de Harty *et al.* (2005) e retrospectivo de Pittock (2001 cite in Harty *et al.* 2005) observaram que crianças com CD, frequentemente, apresentaram manifestações orais específicas da doença na altura do diagnóstico ó 40 e 48%, respectivamente.

O diagnóstico diferencial das lesões orais deve incluir a tuberculose, infecções fúngicas profundas, sarcoidose, granulomatose de Wegener, reacções de corpo estranho (Coene *et al.* 1988, Dunlap *et al.* 1997, Ojha *et al.* 2007), doenças vesico-bolhosas como o pênfigo, infecções virais, reacções a medicamentos e outras, como o eritema multiforme (Rehberger *et al.* 1998, Ojha *et al.* 2007).

### 2.2.2 Implicações clínicas das manifestações orais da doença de Crohn

Mais de 35% dos pacientes que apresentaram CD oral e não tinham qualquer outro tipo de sintomatologia possuíam CD intestinal (Scully *et al.* et al. 1982).

Parece haver uma associação entre a CD oral e anal (Dupuy *et al.* 1999, Harty 2005, Rowland *et al.* 2010) e mesmo, esofágica (Dupuy *et al.* 1999).

Rowland *et al.* (2010) sugerem que a presença de CD oral em crianças na altura do diagnóstico seja um marcador para um fenótipo de CD mais severo, o que necessita de ser corroborado com mais estudos prospectivos. Isto está de acordo com os dados do

*European Collaborative Study of Inflammatory Bowel Disease* (Wolters 2006, cite in Rowland *et al.* 2010), que indica que a doença GI alta é o factor de previsão mais importante de todos nos tipos de actividade da doença em pacientes com CD. Por outro lado, segundo Bogenrieder *et al.* (2003), a exacerbação da CD oral, geralmente, não está frequentemente associada com actividade da doença no intestino.

Crianças e adolescentes com GFO devem ser examinados para doença sistémica, especialmente CD, mesmo na ausência de sintomas GI (Saalman *et al.* 2009).

Segundo Daley *et al.* (2007), as lesões orais de CD são tipicamente persistentes e regridem e recidivam ao longo do tempo e a sua resposta ao tratamento sistémico da CD é muito variável e não necessariamente paralela à actividade da doença intestinal, sendo por vezes necessária a aplicação de corticoesteróides tópicos. Por outro lado, segundo Rowland *et al.* (2010) e Saalman *et al.* (2009), não requerem um tratamento específico e são paralelas à redução dos sintomas GI. As manifestações orais mais severas ocorrem raramente, mas podem ser difíceis de tratar (Rowland *et al.* 2010).

A biópsia das lesões orais revela frequentemente a presença de granulomas não caseosos (Folashade *et al.* 2008), encontrando-se relatada uma taxa muito alta de detecção de granulomas de 75% a 100% (Harty *et al.* 2005, William *et al.* 2007, Rowland *et al.* 2010). Isto torna-se importante já que a cavidade oral constitui um sítio de fácil acesso para exame visual e biópsia (Harty *et al.* 2005, Rowland *et al.* 2010).

### **2.3 Colite Ulcerativa**

A sua incidência foi observada em 0,5 a 24,5 casos por 100000 indivíduos por ano, sendo caracterizada por remissões e exacerbações (Paradowska *et al.* 2008).

#### **2.3.1 Manifestações orais da colite ulcerativa**

São menos comuns quando comparadas com a CD (Daley *et al.* 2007, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Logan 2010, Pincelli 2010), mas podem ser semelhantes (Paradowska *et al.* 2008). Normalmente, as manifestações orais englobam: UTA, aspecto reticular da mucosa e PV (Porter *et al.* 2005, Daley *et al.* 2007, Roriz 2008, Paradowska *et al.* 2008, Pincelli 2010), sendo que as alterações da mucosa oral podem ser observadas em 4 a 25% dos pacientes com UC (Paradowska 2008). No anexo 4, é possível ver fotografias de lesões orais da CU.



As ALU ocorrem em, pelo menos, 5 a 10% dos pacientes com UC (Dunlap *et al.* 1997, Rothfuss *et al.* 2006, Folashade *et al.* 2008). Para além disto, a UC tem sido associada a ulcerações orais destrutivas (Mehrotra *et al.* 2010).

A PV é uma doença rara, benigna, crónica, caracterizada por lesões pustulares e vegetativas da mucosa oral (Vieira *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Folashade *et al.* 2008, Paradowska *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Pincelli 2010) ou mesmo ulcerativas (Roriz 2008). As lesões típicas da PV consistem assim em múltiplas pústulas numa mucosa oral eritematosa e edemaciada, podendo estar dispersas, agregadas, lineares (Daley *et al.* 2007), assumindo um aspecto superficial alongado, o que tem sido comparado a um òrastro de caracolõ (Rehberger *et al.* 1998, Gibson *et al.* 2000, Folashade *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Mehrotra *et al.* 2010, Pincelli 2010). As lesões podem afectar qualquer área da mucosa oral, sendo mais frequentes na mucosa labial (Mehrotra *et al.* 2010), jugal e palato mole (Roriz 2008) e os locais menos afectados são a língua e o pavimento da boca (Lourenço *et al.* 2009, Pincelli 2010), sendo que o dorso da língua raramente é afectado (Daley *et al.* 2007, Paradowska *et al.* 2008). A pioestomatite gangrenosa é uma variante extrema da PV com grandes úlceras, de longa duração e muito destrutivas (Mehrotra *et al.* 2010) e raramente tem sido relatada na boca (Porter *et al.* 2005).

Tem sido documentada uma forte associação da PV com a IBD (Rehberger *et al.* 2008, Folashade *et al.* 2008, Lourenço *et al.* 2009, Logan 2010), sendo que a maioria dos casos relatados têm sido associados com a UC (Dunlap *et al.* 1997, Rehberger *et al.* 1998, Vieira *et al.* 2006, Folashade *et al.* 2008). A PV pode surgir meses a anos antes dos sintomas intestinais (Vieira *et al.* 2006, Logan 2010) revelando uma tendência a afectar pacientes que ainda não foram diagnosticados (Porter *et al.* 2005, Roriz 2008), após isto, parece seguir um curso clínico paralelo à actividade da doença intestinal (Pincelli 2010). A abordagem da PV consiste em tratar a doença GI subjacente, com terapia nutricional e paliativa e a cirurgia em casos severos de UC envolve a colectomia total, o que tem resultado numa remissão permanente da PV (Folashade *et al.* 2008).

Paradowska *et al.* (2008) analisaram 12 pacientes com UC, dos quais seis apresentaram alterações orais. Sendo que as alterações na língua (como a atrofia das papilas) foram as mais prevalentes, o que pode confirmar a influência das deficiências em ferro e vitaminas na hemorragia rectal, seguida por ocorrência de alterações na mucosa oral. Em um paciente foi detectado líquen plano oral, o que pode ser explicado

pela alta incidência de doenças mediadas imunologicamente que coexistem com a IBD (Paradowska *et al.* 2008).

Para além das lesões pustulares e das UTA, estima-se que 10% dos pacientes desenvolvam artrite da ATM (Daley *et al.* 2007) - a artrite é uma EIM muito associada à IBD e pode afectar qualquer articulação (Rothfuss *et al.* 2006, Dotson *et al.* 2010).

O diagnóstico diferencial das lesões orais deve incluir CD, GFO, sarcoidose, doença celíaca, síndrome de Behçet e infecções virais, principalmente pelo vírus Herpes Simplex (Paradowska *et al.* 2008). Microscopicamente, as lesões orais mimetizam as lesões do cólon, mas a aparência microscópica em si não fornece o diagnóstico, pois os abscessos intra-epiteliais neutrofílicos ou eosinófilos podem ser vistos em outras condições como a glossite migratória benigna, a candidíase ou o pênfigo vegetante (Daley *et al.* 2007).

Geralmente, as lesões orais respondem ao tratamento da CU, mas, por vezes, tem de se recorrer a corticóides tópicos, por exemplo, para lesões recidivantes (Daley *et al.* 2007, Paradowska *et al.* 2008).

### 2.3.2 Implicações clínicas das manifestações orais da colite ulcerativa

A severidade da doença oral, geralmente, reflecte a da doença intestinal, logo o gastroenterologista pode usar as manifestações orais como uma medida para determinar a severidade da doença intestinal e/ou resposta à terapia (Daley *et al.* 2007).

A apresentação oral de PV pode ser o primeiro indicador clínico de doença GI (Logan 2010) e os pacientes assintomáticos que recebem um diagnóstico oral de PV devem ser investigados para doença intestinal (Daley *et al.* 2007). Já que a PV é considerada um marcador para a IBD, nomeadamente a UC (Rehberger *et al.* 1998, Gibson *et al.* 2000, Vieira *et al.* 2006, Folashade *et al.* 2008).

## **3. DOENÇA CELÍACA**

A Doença Celíaca) ou enteropatia glúten-sensível (GSE *Gluten Sensitive Enteropathy*) é uma doença auto-imune (mediada por linfócitos T) desencadeada pela ingestão de glúten (proteína presente em alguns cereais - trigo, centeio, cevada) (Fasano 2005, Rauen *et al.* 2005, Cataldo *et al.* 2007, Rodrigo *et al.* 2007, Barker *et al.* 2008, Roriz 2008, Silva *et al.* 2008, Malahias *et al.* 2009, Shakeri *et al.* 2009; Luna *et al.* 2010; Mehrotra *et al.* 2010, Tabaio *et al.* *et al.* 2010, Hawryluk *et al.* 2011) em indivíduos geneticamente susceptíveis (Fasano 2005, Cataldo *et al.* 2007, Rodrigo 2007,

Barera *et al.* 2008, Luna *et al.* 2010). O risco genético está relacionado com a presença de haplotipos HLA DQ2 e DQ8, detectados em 90 a 95% e 5 a 10% dos indivíduos celíacos, respectivamente (Fasano 2005, Cataldo *et al.* 2007, Rodrigo *et al.* 2007, Barker *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Luna *et al.* 2010). Caracteriza-se por uma inflamação crónica intestinal (Procaccini *et al.* 2007, Rodrigo *et al.* 2007) e uma atrofia subtotal ou total das vilosidades do intestino delgado proximal, resultando numa absorção deficitária de grande parte dos nutrientes Lähteenoja *et al.* 1998, Rauen *et al.* 2005, Procaccini *et al.* 2007, Avsar *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Silva *et al.* 2008, Hawryluk *et al.* 2011). Pode ocorrer em qualquer idade (Rauen *et al.* 2005, Barera *et al.* 2008, Hawryluk *et al.* 2011) e, geralmente, manifesta-se a partir dos 6 meses de idade, o que coincide com a introdução de cereais na dieta (Kotze 1998 cite in Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008).

A prevalência é variável de país para país (Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008), estimando-se ser cerca de 1% (Procaccini *et al.* 2007, Rodrigo *et al.* 2007, Barker *et al.* 2008, Roriz *et al.* 2008). Em Portugal, pensa-se que atinja 1:134 (Rodrigo *et al.* 2007). Para cada caso identificado de GSE através dos sintomas clássicos, existem cerca de 7 a 10 casos não detectados (Barker *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Luna *et al.* 2010). A GSE parece afectar mais os leucodérmicos (Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008) e as mulheres (Rodrigo *et al.* 2007). A prevalência de GSE é maior em familiares próximos de pacientes com GSE, em indivíduos com outras doenças auto-imunes, como a diabetes I, a doença auto-imune da tiróide, a síndrome de Sjögren e em doenças genéticas, como a síndrome de Turner e de Down (Barera *et al.* 2008), sendo estas consideradas condições associadas à GSE (Fasano 2005, Vieira *et al.* 2006, Barker *et al.* 2008, Roriz 2008).

O diagnóstico é baseado na biópsia do intestino delgado, mas a avaliação para GSE pode ser feita inicialmente com marcadores serológicos, que têm alta sensibilidade e especificidade, como os auto anticorpos contra a transglutaminase (Rodrigo *et al.* 2007, Barker *et al.* 2008), que são detectados em mais de 95% dos indivíduos celíacos (Barker *et al.* 2008). A padronização dos métodos de recolha e tratamento da saliva poderá criar formas menos invasivas de diagnóstico da GSE, já que no rastreio e controlo a sua eficácia está comprovada através da pesquisa de IgA AAE (anti-endomísio), IgA e IgG ATt (anti-transglutaminase) e níveis totais de IgA (Tabaio 2010).

As manifestações clínicas são variáveis e não se confinam ao tracto GI (Barker *et al.* 2005, Fasano 2005, Shakeri *et al.* 2009, Luna *et al.* 2010) e estão listadas no anexo

5. Variam da apresentação clássica, caracterizada por manifestações GI (Fasano 2005) a apresentações atípicas e/ou silenciosas, em que os sintomas intestinais estão ausentes ou são incomuns e pouco específicos (Rauen *et al.* 2005, Barera *et al.* 2008, Campisi *et al.* 2008, Silva *et al.* 2008; Malahias *et al.* 2009, Shakeri *et al.* 2009) e são caracterizadas por EIM (Fasano 2005), que incluem defeitos do esmalte (DE) ou úlceras orais (Campisi *et al.* 2008, Luna *et al.* 2010, Hawryluk *et al.* 2011) e as mais frequentes são a anemia, a osteoporose, as perturbações neurológicas (Vieira *et al.* 2006) ou a artrite (Rauen *et al.* 2005). As EIM podem ser a única manifestação de GSE e estima-se que 60% dos casos de GSE se apresentem com EIM (Vieira *et al.* 2006). A forma clássica manifesta-se com síndrome de má absorção, diarreia crónica ou esteatorreia, dor e distensão abdominal, vômitos, perda de peso, défice de crescimento, anemia, palidez, perda de apetite, fadiga e irritabilidade (Fasano 2005, Rauen *et al.* 2005, Procaccini *et al.* 2007, Rodrigo *et al.* 2007, Barera *et al.* 2008, Barker *et al.* 2008, Roriz 2008, Silva *et al.* 2008, Luna *et al.* 2010, Hawryluk *et al.* 2011). Ocorre entre os 6 e 24 meses de idade, após a introdução do glúten na dieta, mas pode-se apresentar em qualquer idade (Fasano 2005, Rodrigo *et al.* 2007, Luna *et al.* 2010).

Actualmente, a forma típica é menos frequente (Rauen *et al.* 2005, Barera *et al.* 2008, Campisi *et al.* 2008) e graças ao uso de marcadores serológicos e maior sensibilização para a GSE, os quadros atípicos e assintomáticos têm sido reconhecidos, principalmente em crianças mais velhas e adultos (Rauen *et al.* 2005, Rodrigo *et al.* 2007, Barera *et al.* 2008, Shakeri *et al.* 2009). Para além da GSE silenciosa, definida pela biópsia alterada, mas sem sintomatologia (Rauen *et al.* 2005, Procaccini *et al.* 2007, Cataldo *et al.* 2007, Luna *et al.* 2010), que é especialmente encontrada em pacientes em risco, como diabetes I e familiares em primeiro grau (Fasano 2005), pode-se definir a GSE latente, em que os pacientes apresentam biópsia jejunal normal consumindo glúten, porém, noutro período, podem apresentar atrofia das vilosidades, as quais voltarão ao normal com uma dieta livre de glúten (GFD *Gluten Free Diet*) (Rauen *et al.* 2005, Luna *et al.* 2010). É chamado o modelo do iceberg celíaco (Fasano 2005, Luna *et al.* 2010), que pode ser visto no anexo 5. Pode-se ainda definir GSE potencial, em que há IgA AAE e/ou tGT, com HLA DQ2 ou DQ8 e com mucosa intestinal normal ou minimamente alterada (Rauen *et al.* 2005; Luna *et al.* 2010).

O tratamento baseia-se numa GFD, que leva à melhoria dos sinais e sintomas (Lähteenoja *et al.* 1998, Rauen *et al.* 2005, Procaccini *et al.* 2007, Avsar *et al.* 2008, Barker *et al.* 2008, Shakeri *et al.* 2009, Luna *et al.* 2010, Tabaiio *et al.* 2010, Hawryluk

*et al.* 2011) e diminuição do risco de malignidades (Lähteenoja *et al.* 1998, Shakeri *et al.* 2008). Quando não tratada, a GSE pode levar a várias complicações e condições associadas, listadas no anexo 5, (Lähteenoja *et al.* 1998, Hawryluk *et al.* 2011) como: osteoporose, linfomas, alterações hepáticas, distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Rauen *et al.* 2005, Fasano 2005, Procaccini *et al.* 2007, Barera *et al.* 2008, Barker *et al.* 2008, Roriz 2008) e infertilidade ó controverso (Fasano 2005, Vieira *et al.* 2006). A osteoporose (e respectivo aumento do risco de fractura) é das complicações mais conhecidas da GSE não tratada, sendo que em crianças sob uma GFD há uma recuperação satisfatória da massa óssea, enquanto que, nos adultos isso não se verifica (Fasano 2005). O maior risco para ocorrência de alguns tipos de cancro inclui linfomas não Hodgkin, enteropatias associadas ao linfoma de células T, adenocarcinoma do intestino delgado, carcinomas esofágicos e da oro-faringe (Rauen *et al.* 2005, Rodrigo *et al.* 2007, Barrera *et al.* 2008, Barker *et al.* 2008).

### 3.1 Manifestações Oraís da Doença Celíaca

As manifestações orais mais comuns da GSE são os defeitos de esmalte (ED *Enamel Defects*) e as ALU (Lähteenoja *et al.* 1998, Rauen *et al.* 2005, Campisi *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010) ó ver anexo 6 para imagens dos ED e das UTA. Outras manifestações orais incluem: formas inespecíficas de glossite atrófica (Di Liberto *et al.* 2006, Campisi *et al.* 2008, Mehrotra *et al.* 2010, Tabaio *et al.* 2010), manifestações orais de dermatite herpetiforme, síndrome de Sjögren, líquen plano oral (Di Liberto *et al.* 2006, Procaccini *et al.* 2007, Tabaio *et al.* 2010), diminuição da densidade óssea, queilite angular (Rauen *et al.* 2005, Mehrotra *et al.* 2010, Tabaio *et al.* 2010), xerostomia (Mehrotra *et al.* 2010) e dor ou sensação de ardor na língua (Rauen *et al.* 2005, Di Liberto *et al.* 2006). As lesões na mucosa oral ou os ED podem ser os únicos sinais presentes nos casos atípicos (Lähteenoja *et al.* 1998, Rauen *et al.* 2005, Di Liberto *et al.* 2006, Silva *et al.* 2008, Shakeri *et al.* 2009).

Os ED podem ser defeitos qualitativos (alteração na cor) ou quantitativos (hipoplasia) (Di Liberto *et al.* 2006), sendo clinicamente observados como opacidades, depressões ou sulcos (Avsar *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Barker *et al.* 2008) e podem adquirir uma cor amarela/castanha pela deposição de pigmentos extrínsecos (Rauen *et al.* 2005). Os ED parecem constituir um sinal frequente de GSE (Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010), sendo bastante comuns na forma clínica silenciosa (Aine 1994 cite in Rauen *et al.* 2005) e podem constituir a única manifestação em

crianças e adolescentes não tratados (Aine 1996 cite in Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008). Vários autores referem que os DE possuem maior prevalência em crianças com GSE (Aguirre 1997, Aine 1986,1990, Mariani *et al.* 1994, cite in Rauen *et al.* 2005, Barera *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010), registando-se prevalências de 20 a 70% de ED segundo Barker *et al.* (2008), de 23 a 96% vs 0,6 a 17% nos grupos de controlo segundo Barera *et al.* (2008), de 59,4% vs 31,2% segundo Avsar *et al.* (2008) e de 38% vs 4% segundo Wierink (cite in Tabaio *et al.* 2010). Por outro lado, há estudos recentes como o de Procaccini *et al.* (2007) em que não registaram diferenças entre os DE nos pacientes com GSE e nos grupos de controlo, estas discrepâncias dever-se-ão, muito provavelmente, a diferenças genéticas (Di Liberto *et al.* 2006). Uma lista de prevalências é apresentada no anexo 7.

A prevalência de ED é maior na dentição mista e definitiva que na decídua (Barera *et al.* 2008), registando uma média de 51,12% e de 9,6%, respectivamente (Tabaio *et al.* 2010). Este facto pode ser explicado pelo desenvolvimento das coroas dos dentes definitivos ocorrer durante a introdução do glúten na dieta (primeiros meses de vida até aos 7 anos) (Tabaio *et al.* 2010). Parece haver uma correlação entre a idade de diagnóstico da GSE e o número de dentes afectados com ED (Rauen *et al.* 2005), ou seja, o diagnóstico de GSE numa fase precoce pode levar a uma menor prevalência de ED, enquanto que, Mariani *et al.* (1997) sugerem que a ocorrência de ED não depende da idade na altura do diagnóstico (cite in Avsar *et al.* 2008). No estudo caso-controlo de Malahias *et al.* (2009) observaram crianças e adultos celíacos e verificaram que as crianças tiveram uma taxa significativamente mais alta de ED que os adultos (59,6% vs 30,3%), sendo que quanto mais novo, mais pronunciados eram. Ballinger (1994) refere que os ED ótipo celíaco são pouco frequentes em adultos (cite in Rauen *et al.* 2005).

Os ED são denominados específicos para a GSE se estiverem distribuídos simétrica e cronologicamente e se forem detectáveis nos quatro quadrantes (Rauen *et al.* 2005, Avsar *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Campisi *et al.* 2008). A Sociedade Norte Americana de Gastroenterologia, Hepatologia e Nutrição Pediátrica incluiu a presença de ED como sinal de GSE (cite in Avsar *et al.* 2008). Por outro lado, segundo Malahias *et al.* (2009), os ED não são característicos para a GSE, mas existe uma associação significativa entre crianças com GSE e dentição mista e ED, logo a GSE deve ser considerada como uma das causas de ED. Mas é importante não confundir estes ED com outras condições que se podem manifestar de forma semelhante, como a fluorose, amelogénese e dentinogénese imperfeita (Malahias *et al.* 2009, Tabaio *et al.* 2010).

Os incisivos e primeiros molares são os mais afectados (Rauen *et al.* 2005, Di Liberto *et al.* 2006, Avsar *et al.* 2008, Silva *et al.* 2008, Malahias *et al.* 2009, Mehrotra *et al.* 2010, Tabaio *et al.* 2010), principalmente os incisivos (Di Liberto *et al.* 2006, Barera *et al.* 2008). Quanto à distribuição dos ED na superfície coronal, o terço incisal é o mais afectado, o que, tal como a ordem pela qual os dentes são afectados, pode estar correlacionado pela odontogénese coincidir com a fase activa da doença (Di Liberto *et al.* 2006, Avsar *et al.* 2008, Silva *et al.* 2008, Mehrotra *et al.* 2010). Estes defeitos foram designados por Aine como ED ótipo celíaco, que os classificou de grau 0 a 4 consoante a severidade, sendo os graus I e II os mais frequentes - classificação apresentada no anexo 8 (Rauen *et al.* 2005, Di Liberto *et al.* 2006, Tabaio *et al.* 2010).

O mecanismo de desenvolvimento dos ED na GSE permanece por esclarecer (Lähteenoja *et al.* 1998, Rauen *et al.* 2005, Malahias *et al.* 2009, Tabaio *et al.* 2010). Por um lado, têm sido relacionados com uma hipocalcémia durante a formação do esmalte, causada por má absorção (Di Liberto *et al.* 2006, Procaccini *et al.* 2007, Silva *et al.* 2008, Malahias *et al.* 2009, Mehrotra *et al.* 2010, Tabaio *et al.* 2010) e outros factores, como as deficiências em vitamina A e D (Seow cite in Rauen *et al.* 2005, Silva *et al.* 2008, Mehrotra *et al.* 2010). Por outro lado, pensa-se que os ED poderão dever-se a reacções imunológicas induzidas pelo glúten (Avsar *et al.* 2008, Barera *et al.* 2008, Malahias *et al.* 2009, Tabaio *et al.* 2010) e/ou causas genéticas ó HLA DR3 (Di Liberto *et al.* 2006, Barera *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010) com formação de anticorpos contra a matriz do órgão de esmalte (Di Liberto *et al.* 2006, Procaccini *et al.* 2007). Mais provavelmente, será então uma condição genética particular que leva a uma resposta imune específica ao glúten (Procaccini *et al.* 2007, Avsar *et al.* 2008).

A identificação precoce e o tratamento da GSE com GFD podem prevenir o desenvolvimento dos ED (Barera *et al.* 2008). No estudo de Avsar *et al.* (2008), as crianças que aderiram a uma GFD mostraram menos DE em comparação àquelas que aderiram quase estritamente e às que não seguiram qualquer recomendação dietética.

As ulcerações orais recorrentes são uma das doenças mais comuns da mucosa oral, com uma prevalência média de 20% na população em geral (Di Liberto *et al.* 2006, Barera *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010). São caracterizadas por múltiplas úlceras recorrentes, redondas ou ovóides, com margens circunscritas, halo eritematoso e fundo amarelo/acinzentado que, geralmente, aparecem primeiramente na infância/adolescência e são dolorosas (Di Liberto *et al.* 2006, Campisi *et al.* 2008, Roriz *et al.* 2008). As ALU apresentam uma associação significativa com a GSE (Roriz *et al.* 2008, Malahias *et al.*

2009), tendo sido descritas como um dos aspectos clínicos da GSE atípica (Barera *et al.* 2008) e que poderão constituir um indicador precoce da GSE (Di Liberto *et al.* 2006, Silva *et al.* 2008). Registaram-se prevalências de 22,7% em 296 GSE vs 7,1% em 575 no grupo de controlo (Campisi *et al.* 2008), de 42,4% na GSE vs 23,2% no grupo de controlo (Malahias *et al.* 2009), de 41% na GSE vs 27% no grupo de controlo (Maki 1991 cite in Barera *et al.* 2008) e de 26% vs 12% (Procaccini *et al.* 2007). Uma lista de prevalências é apresentada no anexo 7. Parece que a incidência de pacientes com ALU e GSE varie entre 4 a 16,7% (Woo 1996). No estudo de Malahias *et al.* (2009), quer em crianças, quer em adultos observou-se uma taxa significativamente mais alta de ALU em pacientes com GSE.

Segundo Sedghizadeh (2002), as ALU constituem indicadores de risco (cite in Silva *et al.* 2008), o que é suportado por Campisi *et al.* (2008) e Procaccini *et al.* (2007). Por outro lado, Tabaio *et al.* (2010) afirmam que não se pode tirar esta conclusão. Vários estudos reportam que 5% dos pacientes que, inicialmente, apresentam ALU têm evidência de GSE (Ferguson 1980, Wray 1981 cite in Campisi *et al.* 2008, Scully *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010), outros estudos relatam a presença de ALU em 1 a 5% dos pacientes com GSE não diagnosticada (Lähteenoja *et al.* 1998, Porter *et al.* 2005) e em 5% dos pacientes, as ALU serão a única manifestação (Shakeri *et al.* 2009). A presença de ALU deve ser considerada um potencial marcador de GSE subjacente, principalmente, se o paciente tiver história pessoal ou familiar positiva, mas são necessários mais estudos para clarificar o papel preditivo das ALU na avaliação de pacientes oligo ou assintomáticos (Campisi *et al.* 2008).

A natureza da relação entre a GSE e as ALU ainda não é clara, tendo sido atribuída a deficiências nutricionais, nomeadamente, hematínicas (ferro, folato, B12) (Porter *et al.* 2005, Barker *et al.* 2008, Roriz *et al.* 2008, Scully *et al.* 2008, Silva *et al.* 2008) ou a mecanismo imunes da própria GSE (Di Liberto *et al.* 2006). Sabe-se que as aftas estão frequentemente associadas a deficiências hematínicas e a GSE latente/silenciosa pode não se manifestar com sinais/sintomas GI, mas frequentemente com deficiências em ferro/folato (Procaccini *et al.* 2007). Para além disto, parece que os haplotipos de HLA DRw1 e DQw10 predispoem pacientes com GSE a ALU (Woo *et al.* 1996, Scully *et al.* 2008).

A resposta dos pacientes com ALU a GFD parece ser incerta (Rauen *et al.* 2005, Campisi *et al.* 2008, Scully *et al.* 2008, Shakeri *et al.* 2009), há estudos que referem que nem sempre existe melhoria (Tabaio *et al.* 2010) e outros que referem que,



normalmente, há (Barker *et al.* 2008, Malahias *et al.* 2009, Shakeri *et al.* 2009, Luna *et al.* 2010). No estudo de Campisi *et al.* (2008), observaram uma melhoria significativa na presença de ALU um ano depois do início da GFD, enquanto que, não houve melhoria nos pacientes celíacos que não aderiram. Di Liberto *et al.* (2006) referem que há casos em que as ALU desapareceram com a DFG e voltaram a aparecer com a reintrodução do glúten (o que também levou a recidiva intestinal).

Quanto à presença de glossite atrófica em pacientes celíacos, num estudo finlandês em que avaliaram 128 pacientes com GSE e 30 no grupo de controlo, registou-se uma incidência de 29,68% vs 8,59% (cite in Tabaio *et al.* 2010). As causas subjacentes, quer à glossite, quer à queilite angular, podem ser as deficiências de B12, ácido fólico e ferro em pacientes não tratados (Rauen *et al.* 2005, Tabaio *et al.* 2010).

Lähteenoja *et al.* (1998) observaram que pacientes com GSE, frequentemente, se queixam de xerostomia. Mas parece que as alterações causadas pelo glúten não afectam o fluxo total de saliva estimulada, mas sim a composição ó alterações no total de proteínas, albumina, IgA, IgM, amilase e mieloperoxidase (Silva *et al.* 2008). Por outro lado, há autores que relataram que pacientes com GSE têm maior predisposição para um fluxo salivar diminuído (Patinen 2004 cite in Roriz *et al.* 2008).

A dermatite herpetiforme ocorre em cerca de 25% dos pacientes com GSE (Vieira *et al.* 2006, Barera *et al.* 2008) e apresenta, essencialmente lesões cutâneas, mas pode ter manifestações orais (que são raras), como lesões eritematosas, pseudovesiculares, purpúricas, erosivas (Di Liberto *et al.* 2006, Tabaio *et al.* 2010), úlceras irregulares e gengivite descamativa (Porter *et al.* 2005).

Parece haver uma associação entre a GSE e a síndrome de Sjögren (Lähteenoja *et al.* 1998, Luna *et al.* 2010), estando descritas prevalências de pacientes com síndrome de Sjögren e que têm GSE de 3,4 a 14,7% (Di Liberto *et al.* 2006). Sendo que os pacientes que sofrem concomitantemente das duas condições apresentam mais anomalias dentárias e lesões da mucosa oral (Di Liberto *et al.* 2006, Tabaio *et al.* 2010). Porém, também se verifica uma diminuição da inflamação das glândulas salivares e um fluxo salivar superior comparando com a síndrome de Sjögren isolada, o que sugere que o tratamento da GSE através de uma GFD alivia a inflamação (Di Liberto *et al.* 2006, Tabaio *et al.* 2010).

Quanto à prevalência de cárie, vários estudos observaram que pacientes celíacos têm menor propensão para o desenvolvimento de cárie, devido à própria restrição dietética (Avsar *et al.* 2008, Tabaio *et al.* 2010), enquanto que, Balli *et al.* (1988)

observaram uma prevalência mais alta de cáries na GSE (cite in Di Liberto *et al.* 2006). No estudo de Avsar *et al.* (2008), foi observada uma correlação entre os ED e a presença de cárie, o que está de acordo com os estudos de Daneshkazemi *et al.* e Montero *et al.*, em que dentro dos pacientes com GSE e o grupo de controlo, os que tinham mais DE, apresentaram mais cáries (Avsar *et al.* 2008).

Há poucas evidências que suportem a associação entre a GSE e o líquen plano oral (Tabaio *et al.* 2010). Num estudo em que são avaliados 39 pacientes com líquen plano oral ocorre diagnóstico de GSE em apenas um paciente (cite in Tabaio *et al.* 2010). Fortune *et al.* (1993) reportam um caso de um paciente celíaco com líquen plano oral, o qual resolveu após uma GFD (cite in Di Liberto *et al.* 2006).

Em alguns casos, a GSE pode contribuir para o desenvolvimento de uma desnutrição proteico-calórica e dependendo da idade em que é estabelecida, contribui para o aparecimento de alterações orais, como erupção tardia, diminuição do tamanho dentário, problemas na formação do esmalte e disfunção das glândulas salivares (Rauen *et al.*, Silva *et al.* 2008).

### **3.2 Implicações Clínicas das Manifestações Oraís da Doença Celíaca**

Várias manifestações orais de GSE têm sido descritas e podem constituir uma pista clínica válida para realização de um diagnóstico precoce (Procaccini *et al.* 2007, Campisi *et al.* 2008), o que previne o desenvolvimento de doenças auto-imunes associadas e de doenças malignas (maioritariamente, linfomas intestinais) (Malahias *et al.* 2009, Tabaio *et al.* 2010). O exame da cavidade oral pode contribuir para a identificação dos pacientes com GSE atípica ou silenciosa (Rauen *et al.* 2005, Procaccini *et al.* 2007), já que parece que os DE são as manifestações mais comuns em crianças e adolescentes não tratados (Mehrotra *et al.* 2010). As ALU são um potencial marcador e deve-se ter atenção quando o paciente apresenta também sintomas GI ou deficiências hematínicas (Field *et al.* 2011).

## **4. DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO**

A Doença do Refluxo Gastroesofágico (GERD *Gastroesophageal Reflux Disease*) é definida como o relaxamento muscular involuntário do esfíncter inferior do esófago, o que permite a passagem do conteúdo gástrico para o esófago, podendo aceder à cavidade oral quando passa o esfíncter esofágico superior (Ali *et al.* 2002, Valena *et al.* 2002, Bartlett 2005, Oginni *et al.* 2005, Baskan *et al.* 2006, Gillen *et al.* 2006, Fede

*et al.* 2008, Logan 2010). Existe um refluxo fisiológico, em que o fluido gástrico vai para o esôfago, mas este ocorre com uma rápida *clearance* e tem pouca significância clínica, o refluxo torna-se patológico quando ocorre mais que o normal - grandes volumes ou *clearance* atrasada (Baskan *et al.* 2006).

Geralmente, a GERD manifesta-se através de regurgitação, azia (considerado o sintoma mais comum segundo Bartlett 2005 e Baskan *et al.* 2006), eructação, sabor amargo inexplicável, hipersalivação episódica, dor epigástrica, dor no peito não cardíaca, rouquidão e tosse crônicas (Mandel *et al.* 1995, Ali *et al.* 2002, Valena *et al.* 2002, Oginni *et al.* 2005, Baskan *et al.* 2006, Gillen *et al.* 2006, Fede *et al.* 2008, Tolia *et al.* 2008, Logan 2010, Safaee *et al.* 2010). A GERD silenciosa tem sido descrita quando estes sintomas não são experienciados pelo paciente (Ali *et al.* 2002, Logan 2010). Frequentemente, os sintomas clássicos/esofágicos de azia ou regurgitação não estão presentes (Moshkowitz *et al.* 2007, Fede *et al.* 2008, Higo *et al.* 2009), aliás segundo Farrokhi *et al.* (2007), estão ausentes em mais de metade dos pacientes com manifestações extra-esofágicas.

As manifestações extra-esofágicas são muito variáveis, sendo relatadas em cerca de 50% dos pacientes com GERD (Pace *et al.* 2008) e podem incluir: asma e tosse crônica, dor no peito não cardíaca, laringite, erosão dentária, rouquidão, disfagia, odinofagia, *globus* faríngeo, faringite e hipersalivação episódica (Mandel *et al.* 1995, Gillen *et al.* 2006, Farrokhi *et al.* 2007, Moshkowitz *et al.* 2007, Fede *et al.* 2008). O Consenso de Montreal para a definição e classificação da GERD sugere uma associação com forte evidência entre a GERD e a tosse, a laringite, a asma e a erosão dentária, mas reconhece que as manifestações extra-esofágicas raramente ocorrem isoladas, sem uma manifestação esofágica típica (Vakil *et al.* 2006). Outros autores negaram que, pelo menos em crianças, a erosão dentária represente um problema relevante na GERD (O'Sullivan 1998 cite in Pace *et al.* 2008, Higo *et al.* 2009)

Estima-se uma prevalência de 10 a 20% (Vakil *et al.* 2006) ou mesmo 40% (Valena *et al.* 2002, Farrokhi *et al.* 2007, Safaee *et al.* 2010). Esta condição permanece não diagnosticada em muitos indivíduos durante vários anos, o que acontece porque a maioria dos indivíduos sofre apenas de sintomas ligeiros de refluxo que são comumente tolerados ou trata-se de GERD silenciosa (Valena *et al.* 2002). Nesta, as manifestações orais podem ser o único sinal clínico de que está a ocorrer um refluxo patológico (Valena *et al.* 2002, Ali *et al.* 2002).

O teste de diagnóstico com maior validade é a monitorização do pH esofágico durante 24 horas (Oginni *et al.* 2005, Baskan *et al.* 2006, Tolia *et al.* 2008).

A GERD não diagnosticada e não tratada pode resultar em erosão dentária, esofagite, esófago de Barrett, laringo-faringite, adenocarcinoma do esófago e da junção gastro-esofágica e pneumonite aspirativa (Mandel *et al.* 1995, Ali *et al.* 2002, Bartlett 2005, Baskan *et al.* 2006, Gillen *et al.* 2006, Khushalani 2008, Higo *et al.* 2009, Logan 2010).

Logo, a detecção precoce de GERD e abordagem efectiva são importantes para minimizar as potenciais complicações, particularmente quando os sintomas tipicamente associados à GERD estão ausentes (Logan 2010).

#### **4.1 Manifestações orais da doença do refluxo gastroesofágico**

As manifestações orais associadas a GERD serão devidas ao contacto directo com o ácido (Struch *et al.* 2006, Farrokhi *et al.* 2007) e incluem: erosão dentária, halitose, sensação de ardor inespecífica ou acidez, prurido inespecífico, erosão/ulceração da mucosa, perda de sabor e quer a xerostomia, quer o aumento do fluxo salivar têm sido relatados (Ali *et al.* 2002, Oginni *et al.* 2005; Baskan *et al.* 2006, Fede *et al.* 2008, Yoo *et al.* 2008, Cengiz *et al.* 2009). Fede *et al.* (2008) descrevem ainda um eritema na mucosa do palato duro, mole e úvula. Farrokhi *et al.* (2007) sugerem que, para além de ser para o adenocarcinoma esofágico e carcinomas da laringe e faringe, a GERD seja um factor de risco para o cancro oral, no estudo de Dahlstrom *et al.* (2007) encontraram uma associação com carcinomas da laringe e faringe, mas não com o oral em não fumadores e não consumidores de álcool, mas mais estudos são necessários. No anexo 9 encontram-se imagens de possíveis manifestações orais.

A erosão dentária encontra-se bem documentada, mas ainda há poucos estudos quanto às alterações nos tecidos moles ou do fluxo salivar (Baskan *et al.* 2006, Fede *et al.* 2008). Maior parte dos pacientes (60%) com erosão dentária e GERD relataram sintomas típicos de GERD (Schroeder *et al.* 1995 cite in Farrokhi *et al.* 2007, Pace *et al.* 2008) e, por outro lado, não foi encontrada uma associação entre a severidade dos sintomas de GERD e sintomas subjectivos orais (Baskan *et al.* 2006, Farrokhi *et al.* 2007, Pace *et al.* 2008).

A erosão dentária é definida como a perda progressiva e irreversível dos tecidos mineralizados dentários (esmalte, dentina, cemento), como resultado de um processo químico não bacteriano (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Farrokhi *et al.* 2007, Pace

*et al.* 2008, Higo *et al.* 2009, Holbrook *et al.* 2009, Logan 2010). Quando a erosão dentária se torna mais severa, pode ser observada hipersensibilidade dentinária (Oginni, *et al.* 2005, Logan 2010) e ainda problemas estéticos e funcionais (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Cengiz *et al.* 2009). A erosão dentária é uma condição multifactorial (Ali *et al.* 2002, Farrokhi *et al.* 2007, Lussi *et al.* 2008). Pode ser causada por fontes exógenas/extrínsecas (como alimentos e bebidas ácidas ou medicamentos) ou endógenas/intrínsecas (como a regurgitação ó GERD, ou vômitos frequentes ó bulimia) (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Pace *et al.* 2008, Holbrook *et al.* 2009, Logan 2010). As manifestações clínicas de erosão por ácidos intrínsecos parecem ocorrer só após vários anos de exposição repetida, o que acontece na GERD (Valena *et al.* 2002, Fede *et al.* 2008).

Estima-se que a erosão dentária ocorra em cerca de 2 a 18% da população (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Farrokhi *et al.* 2007, Pace *et al.* 2008) e cerca de 24% a 55% na GERD (Meurman 1994 cite in Oginni *et al.* 2005; Schroeder *et al.* 1991 cite in Ali *et al.* 2002; Baskan *et al.* 2007; Farrokhi *et al.* 2007, ). Estudos em crianças mostraram uma prevalência muito variável de 13 a 87% (Pace *et al.* 2008). No anexo 10 encontra-se listada uma série de prevalências consoante o estudo realizado.

O pH crítico do esmalte é cerca de 5,51 e o pH do refluxo gástrico parece ser inferior a 2 (Oginni *et al.* 2005, Baskan *et al.* 2006, Cengiz *et al.* 2009). A capacidade tampão salivar pode eliminar ou, pelo menos, atenuar os efeitos do ácido gástrico na boca, mas quando a capacidade tampão está comprometida, o que tem sido relacionado directamente com a erosão dentária, a exposição ao ácido torna-se mais prejudicial para os tecidos orais (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006). Sendo que a diminuição do fluxo salivar, diminuição da capacidade tampão salivar também estão descritos na GERD (Valena *et al.* 2002). Em alguns pacientes com GERD, os conteúdos gástricos são regurgitados durante a noite, quando o fluxo salivar está no seu mínimo (Valena *et al.* 2002, Lussi *et al.* 2008). Para além disto, a GERD ocorre frequentemente em pacientes mais velhos, que podem ter xerostomia induzida por medicamentos (Valena *et al.* 2002). Hellstrom (1977) e Järvinen (1991) observaram que o fluxo de saliva não estimulada foi significativamente mais baixo em pacientes com erosão dentária que sofriam de distúrbios no tracto GI superior e sublinharam a importância deste na determinação da ocorrência e progressão da erosão (cite in Valena *et al.* 2002).

A prevalência da erosão dentária, especialmente nas faces linguais e palatinas, está aumentada em pacientes com GERD (Baskan *et al.* 2006, Vakil *et al.* 2006,

Farrokhi *et al.* 2007, Pace *et al.* 2008, Cengiz *et al.* 2009, Higo *et al.* 2009), sendo a erosão nos dentes posteriores um importante achado no que diz respeito ao diagnóstico de GERD e, especialmente, de GERD silenciosa (Ali *et al.* 2002, Logan 2010). Enquanto que, os pacientes expostos a ácidos extrínsecos apresentam maior destruição a nível das faces vestibulares ou oclusais dos dentes ântero-superiores, com a severidade diminuindo para posterior (Ali *et al.* 2002; Farrokhi *et al.* 2007). Por outro lado, segundo Valena *et al.* (2002) e Farrokhi *et al.* (2007), a erosão dentária nas faces palatinas dos incisivos superiores não é um indicador fiável de regurgitação de ácidos intrínsecos, mas de bulimia. Sendo a erosão dentária nos dentes posteriores em lingual e oclusal associada com GERD (Farrokhi *et al.* 2007, Cengiz *et al.* 2009). No estudo de Valena *et al.* (2002), a erosão incisal associada com lesões cervicais nas faces linguais dos incisivos, caninos e pré-molares inferiores foi encontrada exclusivamente nos casos e não no grupo de controlo. No estudo de Gregory-Head *et al.* (2000), onde usaram uma escala em que no grau 0 não há perda de estrutura e no 4 há exposição pulpar, observaram que os pacientes com GERD com um grau superior ou igual a 2 foi de 70,8% vs 0% no grupo de controlo e com um grau superior ou igual a 3 foi de 8,3% vs 0% (cite in Pace *et al.* 2008). Também foi observada uma correlação significativa entre a proporção de tempo cujo pH faríngeo foi menor a 5,5 e a proporção de dentes com desgaste palatino de 2 ou 3 (cite in Pace *et al.* 2008).

A halitose é um sintoma frequente de GERD e deve ser considerada uma manifestação extra-esofágica da GERD (Gillen *et al.* 2006, Moshkowitz *et al.* 2007, Fede *et al.* 2008, Yoo *et al.* 2008, Safaee *et al.* 2010). A halitose afecta cerca de 25% da população (Struch *et al.* 2007, Cortelli *et al.* 2007 e pensa-se que na maior parte dos casos (80 a 90%) se origine a nível da cavidade oro-faríngea (bactérias produtoras de compostos de sulfeto voláteis), embora existam localizações não orais relacionadas (Katsinelos *et al.* 2007, Moshkowitz *et al.* 2007, Cortelli *et al.* 2008, Quirynen *et al.* 2009). A halitose na GERD parece ser devida ao próprio conteúdo gastro-duodenal e à sua acção sobre a mucosa (Struch *et al.* 2006).

Parece haver uma forte associação entre a ocorrência e a severidade da halitose e a GERD (Moshkowitz *et al.* 2007), quer em pacientes dentados, quer em desdentados (Struch *et al.* 2006). No estudo de Moshkowitz *et al.* (2007) a halitose não foi associada à presença de úlcera péptica ou infecção por *Helicobacter pylori*, mas sim à GERD. Mas vários estudos mostraram uma ligação entre a halitose e a infecção por *H. pylori* (Tiomny *et al.* 1992, Ierardi *et al.* 1998, Serin *et al.* 2003, Adler *et al.* 2005 cite in

Moshkowitz *et al.* 2007), provavelmente, porque investigaram apenas a por *H. pylori* na oro-faringe e não no estômago (Moshkowitz *et al.* 2007). Está ainda descrita a possibilidade da GERD como causa de glossite e halitose e colonização de *H.pylori* no dorso da língua como marcador de refluxo (Adler *et al.* 2005, Moshkowitz *et al.* 2007). Pacientes com GERD poderão ter um ambiente oral mais propício para a colonização por *H.pylori* no dorso da língua (Moshkowitz *et al.* 2007). Katz (2003) mostrou altas taxas de GERD e halitose em pacientes com IBD, mas de acordo com Moshkowitz *et al.* (2007), a halitose estará mais associada com a GERD do que com a IBD.

De acordo com Fede *et al.* (2008), os sintomas de xerostomia, sensação de ardor ou acidez e halitose são os mais frequentemente associados com GERD, encontrando uma associação significativa entre a GERD e a xerostomia (54,5% de pacientes com GERD vs 29% no grupo de controlo), sensação de ardor ou acidez (43,3% GERD vs 21% no grupo de controlo), halitose subjectiva (49,2% GERD vs 31% no grupo de controlo) e eritema na mucosa do palato duro, mole e úvula (21,5% GERD vs 5% no grupo de controlo). Este último parece ser um sinal clínico significativo de GERD, o qual não pôde ser caracterizado clinicamente como qualquer outra doença na mucosa do palato e úvula e é causado pela acção directa do ácido (Fede *et al.* 2008).

Estudos quanto à xerostomia têm sido controversos e alterações na quantidade e qualidade de saliva têm sido associadas à patogénese da GERD e dentária (Fede *et al.* 2008). Por um lado, não são encontradas diferenças estatisticamente significativas no fluxo salivar basal entre os pacientes com GERD e o grupo de controlo (Fede *et al.* 2008) e por outro, é encontrado um fluxo salivar em repouso diminuído, mas estimulado normal (Wöltgans *et al.* cite in Järvinen *et al.* 1988). Está descrita ainda uma sialorreia episódica (Gillen *et al.* 2006), que resultará de um reflexo esófago-salivar (Mandel *et al.* 1995), existindo três casos descritos de GERD com uma secreção média de 3,1ml/minuto (Mandel *et al.* 1995). No entanto, segundo Lussi *et al.* (2008) isto nem sempre se verifica.

O desenvolvimento de cáries parece não estar relacionado com a GERD (Munoz 2003 cite in Pace *et al.* 2008). Por outro lado, alguns autores referem que crianças com GERD, para além da ED, também estão em maior risco de desenvolverem cáries (Ersin 2006 cite in Pace *et al.* 2008). Fala-se ainda na prevenção da cárie nestes pacientes pela inibição do crescimento bacteriano na boca (Schroeder *et al.* 1995 cite in Pace *et al.* 2008, Farrokhi *et al.* 2007). A doença periodontal não tem sido estudada na GERD (Baskan *et al.* 2006).

## 4.2 Implicações clínicas das manifestações orais da GERD

A severidade da erosão dentária (classificação de Eccles e Jenkins 1974) parece estar correlacionada com a duração e a severidade da GERD e mesmo com os seus sintomas (Järvinen *et al.* 1988, Oginni *et al.* 2005, Pace *et al.* 2008, Cengiz *et al.* 2009). A erosão dentária parece assim ser directamente proporcional ao tempo de contacto com o ácido gástrico, logo o gastroenterologista pode ter alguma ideia da frequência e duração do problema da GERD pela avaliação da quantidade de perda de esmalte (Daley *et al.* 2007).

Assim, considera-se que a erosão dentária é a manifestação oral predominante de GERD (Baskan *et al.* 2006, Pace *et al.* 2008) e pode ser o primeiro indicador clínico (Ali *et al.* 2002, Logan 2010), sendo reconhecida como uma estabelecida manifestações extra-esofágicas da GERD (Pace *et al.* 2008).

Ali *et al.* (2002) reportaram um caso de um paciente de 30 anos com erosão dentária generalizada que negava ter história de GERD, bulimia, azia ou outro sintoma gástrico e após o envio para o gastroenterologista, foi feito o diagnóstico de GERD silenciosa. Assim, para além de proceder ao tratamento restaurador necessário (após ter sido resolvida a condição médica activa), os médicos dentistas podem ser os primeiros a identificar sinais que, na ausência de outras causas exógenas ou endógenas, sugerem diagnóstico de GERD (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Logan 2010).

## 5. SÍNDROME DE GARDNER

A síndrome de Gardner (GS *Gardner's Syndrome*) é uma doença genética caracterizada pela associação da Polipose Adenomatosa Familiar (FAP *Familial Adenomatous Polyposis*) e EIM, como anomalias ósseas, cutâneas, dentárias e oculares (Vieira *et al.* 2006, Wijn *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Basaran *et al.* 2008, Lee 2009, Ribas 2009).

A FAP é uma síndrome autossómica dominante, rara, caracterizada pelo desenvolvimento de inúmeros pólipos adenomatosos colo-rectais (Wijn *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008) ou mesmo gástricos e duodenais. Estes pólipos têm um alto risco de transformação maligna em adenocarcinoma do cólon (Wijn *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Ribas *et al.* 2009) entre os 20 e os 50 anos (Basaran *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009, Ribas *et al.* 2009). Os pacientes com FAP também estão em maior risco de desenvolver outras malignidades (Wijn *et al.* 2006). Como sinais e sintomas da FAP estão descritos a hemorragia rectal, diarreia, obstipação, perda de peso e/ou dor abdominal (Wijn *et al.*



2006). A FAP é causada por uma mutação germinal no gene APC (*adenomatous polyposis coli*), que é um gene supressor de tumor (Wijn *et al.* 2006, Guerreiro 2011), localizado no cromossoma 5q21-q22 (Wijn *et al.* 2006, Ramaglia *et al.* 2007, Basaran *et al.* 2008, Gu *et al.* 2008) ou por uma mutação espontânea em 30% dos casos (Wijn *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Ramaglia *et al.* 2007, Gu *et al.* 2008). A GS é uma variante clínica da FAP (Gu *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009) com manifestações extra-colónicas, que afecta cerca de 10% dos pacientes com FAP (Ramaglia *et al.* 2007)

A incidência da GS é estimada em 1:8000 indivíduos (Ribas *et al.* 2009), estando descrita entre 1:4000 a 1:14000 (Wijn *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008).

O diagnóstico é baseado na endoscopia GI (presença de 100 ou mais adenomas colo-rectais) ou detecção de uma mutação deletéria no gene APC nas células do sangue periférico (Wijn *et al.* 2006). O diagnóstico pode ter implicações para os outros membros da família, já que se trata de uma condição hereditária (Wijn *et al.* 2006).

A identificação precoce de indivíduos com FAP é crucial para o sucesso do tratamento, permitindo uma cirurgia profiláctica para prevenir o desenvolvimento de carcinoma colo-rectal. (Wijn *et al.* 2006, Ribas *et al.* 2009). Actualmente, os testes genéticos estão largamente disponíveis, mas os médicos dentistas podem ainda contribuir para a detecção precoce de SG, especialmente em indivíduos com mutações espontâneas, que são os primeiros afectados na família (Wijn *et al.* 2006).

As EIM podem ser o sinal inicial da doença (Logan 2010), podendo aparecer antes da transformação maligna e apesar das manifestações orais serem frequentemente sub-clínicas, podem ser diagnosticáveis, como a detecção precoce de osteomas dos maxilares e/ou quistos sebáceos múltiplos (particularmente no couro cabeludo) (Basaran *et al.* 2008). As alterações esqueléticas são um componente essencial na GS (Basaran *et al.* 2008), a forma mais comum são os osteomas (Basaran *et al.* 2008, Ribas *et al.* 2009), sendo que a GS acompanha-se em 75% dos casos com osteomas mandibulares, cranianos (osso frontal e seios paranasais) ou dos ossos longos (Vieira *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009, Ribas *et al.* 2009). A manifestação cutânea principal da GS consiste em quistos epidermóides múltiplos (em 50 a 65% dos pacientes) e ocorrem, principalmente, na face, couro cabeludo e extremidades (Vieira *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008).

## 5.1 Manifestações orais da síndrome de Gardner

A maior parte das potenciais manifestações na cabeça e no pescoço iniciam-se

na infância/adolescência, precedendo os pólipos intestinais, que surgem por volta dos 20 anos (Ramaglia *et al.* 2007) e incluem: osteomas, odontomas dentes supranumerários e/ou não erupcionados, quistos epidermóides da pele da cabeça e pescoço (Wijn *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, May 2007, Ribas *et al.* 2009, Logan 2010), tumores desmóides a nível da região fronto-temporal e pigmentação atípica da pele (Vieira *et al.* 2006, Wijn *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008). No anexo 11 encontram-se fotografias e radiografias de manifestações orais da SG. Estima-se uma prevalência de 95% de manifestações orais na GS (Ribas *et al.* 2009).

Os osteomas são tumores benignos, caracterizados por um crescimento lento e contínuo, ocorrendo, principalmente, no ângulo da mandíbula (May *et al.* 2007, Ramaglia *et al.* 2007, Basaran *et al.* 2008). São observados em 46 a 93% dos pacientes com SG, 4 a 20 vezes superior que nos grupos de controlo (Wijn *et al.* 2006). Na maior parte dos casos, os osteomas (e odontomas) aparecem por volta da puberdade (Wijn *et al.* 2006) ou período pós-pubertário (Basaran *et al.* 2008) e podem anteceder o aparecimento de pólipos intestinais em cerca de 10 anos (Ramaglia *et al.* 2007). Assume-se que os osteomas não têm crescimento após esta fase, mas está documentada a alteração das lesões após a adolescência (Wijn *et al.* 2006, Lee 2009).

A aparência radiográfica pode-se dividir em dois padrões: focal (cerca de 80%) ó radiopaca, localizada e com bordos definidos; e difusa (20%) ó radiopaca, de grandes dimensões e com aparência ôtipo algodão, esta última parece estar associada com outras alterações (Wijn *et al.* 2006, Basaran *et al.* 2008).

Os osteomas podem ser divididos em exostoses e enostoses (Basaran *et al.* 2008), no estudo de Wolf *et al.* (1986) cerca de um terço dos pacientes com FAP apresentaram exostoses e a maior parte enostoses (cite in Wijn *et al.* 2006). As enostoses são mais frequentes na região dos pré-molares inferiores e, normalmente, não estão ligadas ao ápex dos dentes, enquanto que, as exostoses são mais frequentes no ângulo mandibular, arcos zigomáticos e eminência articular (Wijn *et al.* 2006).

A maior parte dos osteomas é assintomática, mas podem causar tumefacção e assimetria facial, frequentemente, alguns pacientes podem-se queixar de uma tumefacção grande e dura a nível do ângulo mandibular (May *et al.* 2007, Basaran *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009). Normalmente, não apresentam dor, mas são sensíveis à palpação (Wijn *et al.* 2006) e, raramente, os osteomas no ramo ascendente ou apófise coronoideia limitam o movimento mandibular (Wijn *et al.* 2006, May 2007). A expansão dos osteomas na maxila pode levar a estreitamento do palato e defeitos na fala (Wijn *et al.*

2006). A textura da pele suprajacente é normal, mas pode haver uma pigmentação marcada (Wijn *et al.* 2006).

O tamanho descrito varia de 3mm a 4cm de diâmetro, o maior ocorrendo no gónion (Wijn *et al.* 2006). Em termos de tamanho, não se observam diferenças entre a GS e os grupos de controlo, mas o número médio de lesões osteomatosas é significativamente maior na GS (2,9 a 4,7 vs 1,1) (Wijn *et al.* 2006). Aliás, nenhum dos grupos de controlo apresentou mais de duas lesões osteomatosas e 26 a 46% dos pacientes com GS apresentaram três ou mais lesões (Ida *et al.* 1981, Otsuki *et al.* 1981, Wolf *et al.* 1986, Katou *et al.* 1989, Ullbro *et al.* 1990 cite in Wijn *et al.* 2006). A ortopantomografia é um método muito útil na detecção de osteomas múltiplos dos maxilares, que são uma característica da GS (Basaran *et al.* 2008).

As lesões osteomatosas dos maxilares podem fazer diagnóstico diferencial com lesões cemento-ósseas, como a displasia óssea florida ou o cementoma gigantiforme familiar. (Lee *et al.* 2009).

As alterações dentárias estão presentes em cerca de 30 a 75% dos pacientes com GS e incluem dentes supranumerários, odontomas, hipodontia, dentes impactados, não erupcionados (Basaran *et al.* 2008) ou agenésias (Lee *et al.* 2009). A mais alta incidência de anomalias dentárias é encontrada em pacientes com osteomas múltiplos, mas as alterações dentárias podem estar presentes na ausência de lesões ósseas (Basaran *et al.* 2008).

Os supranumerários normalmente são pequenos e conóides, ocorrendo nas regiões dos incisivos, caninos e pré-molares (sobretudo na região anterior, próximo dos caninos, o que não difere da população em geral), enquanto que, as áreas molares são raramente afectadas, tal como acontece nos não erupcionados, exceptuando os sisos (Wijn *et al.* 2006, Lee *et al.* 2009). A sua frequência é significativamente maior na GS do que na população geral: 11 a 27% e 0 a 4%, respectivamente (Wijn *et al.* 2006).

Os odontomas, geralmente, são do tipo composto e podem ser múltiplos (Wijn *et al.* 2006, Lee *et al.* 2009). Ocorrem na mesma distribuição que os supranumerários (Lee *et al.* 2009), essencialmente, na área incisiva e pré-molar e, radiograficamente, observam-se como estruturas radiopacas e irregulares (Wijn *et al.* 2006). A sua frequência varia desde 9,4 a 83,3% em pacientes com SG, que é significativamente maior que nos grupos de controlo: 0 a 4% (Wijn *et al.* 2006). Ocorrem na mandíbula e maxila com frequências semelhante (Wijn *et al.* 2006).

Os dentes definitivos impactados (para além dos sisos) são frequentemente observados na SG, tratando-se normalmente dos caninos, a impactação pode ser provocada por um odontoma e, muitas vezes, o dente impactado está relacionado com um supranumerário (Wijn *et al.* 2006). A incidência varia entre 4 e 38%, aproximadamente 10 vezes superior à população geral (Wijn *et al.* 2006).

Na SG, pode existir uma correlação entre o número e o tipo de osteomas e as anomalias dentárias. A mais alta incidência de dentes supranumerários e odontomas é encontrada na GS com três ou mais osteomas (Wijn *et al.* 2006), o que está de acordo com a observação em que pacientes com osteomas difusos na ortopantomografia têm uma frequência mais alta de odontomas que pacientes com lesões focais (Wijn *et al.* 2006). Os pacientes com GS da mesma família, normalmente, mostram um padrão semelhante de alterações ósseas e anomalias dentárias, mas podem haver alterações intrafamiliares (Wijn *et al.* 2006). Segundo Wijn *et al.* (2006), não se observa uma correlação entre as anomalias dentárias e adenoma do cólon. Existem dados controversos quanto à associação entre lesões nos maxilares e outras características extra-colónicas de FAP, como quistos epidermóides ou tumores desmóides (Wijn *et al.* 2006).

## **5.2 Implicações clínicas das manifestações orais de síndrome de Gardner**

Apesar de um osteoma nos maxilares ser um achado relativamente comum, a observação de osteomas múltiplos nos maxilares e/ou anomalias dentárias deve alertar os médicos dentistas a iniciar um envio para o gastroenterologista, já que a presença de três ou mais osteomas é altamente sugestiva de GS (Wijn *et al.* 2006, Daley *et al.* 2007, Basaran *et al.* 2008, Lee *et al.* 2009). Segundo Wijn *et al.* (2006), devem referenciar o paciente quando: idade inferior a 40 anos com três ou mais osteomas nos maxilares ou quando existe a presença simultânea de supranumerários, odontomas ou não erupcionados.

Por sua vez, as manifestações orais podem ser usadas pelo gastroenterologista para ajudar a identificar a GS clinicamente e numa idade precoce (Daley *et al.* 2007).

## **6. NEOPLASIAS DO TRACTO GASTROINTESTINAL**

As neoplasias gástricas e esofágicas normalmente são diagnosticadas num estado avançado e constituem a segunda e sexta causas mais comuns de morte devido a cancro, respectivamente (Khushalani 2008). O cancro do cólon é das neoplasias mais

comuns (Shahidi-Dadras *et al.* 2011). As metástases de neoplasias do tracto GI, normalmente, incluem o fígado e o pulmão (Khushalani 2008, Shahidi-Dadras *et al.* 2011). As metástases orais são pouco frequentes (Rai *et al.* 2011).

### **6.1 Metástases orais de neoplasias malignas gastrointestinais**

As neoplasias malignas do tracto GI podem, ocasionalmente, metastizar para a região oral, mais frequentemente para a região posterior da mandíbula e, normalmente, por via sanguínea (Khushalani 2008, Daley *et al.* 2007, 2010, Rai *et al.* 2011). E menos frequentemente, as metástases podem envolver a maxila ou os tecidos moles (Daley *et al.* 2007, Rai *et al.* 2011). A incidência de metástases do cólon para a pele da face é muito baixa, mas está descrito um caso em que houve metastização para a pele do mento, ver anexo número 12 (Shahidi-Dadras *et al.* 2011).

Pacientes com metástases (principalmente mandibulares) podem ser assintomáticos ou podem queixar-se de progressiva dor, edema, parestesia ou mobilidade dentária (Daley *et al.* 2007, 2010; Rai *et al.* 2011). A disfagia é também comum, principalmente, na neoplasia esofágica (Khushalani 2008, Rai *et al.* 2011), principalmente, se for progressiva, pois a intermitente está mais relacionada com a GERD (Gillen *et al.* 2006). Segundo Porter *et al.* (2005), as neoplasias malignas do cólon podem-se manifestar através de úlceras orais superficiais ou acantose *nigricans* (do tipo maligno). As metástases podem ainda ser encontradas em alvéolos pós-extraccionais, que não cicatrizam, após uma exodontia de um dente com mobilidade inexplicável (Daley *et al.* 2007, Rai *et al.* 2011). A observação radiográfica pode mostrar radiolúcências multifocais, irregulares e mal definidas (Daley *et al.* 2007).

As metástases orais de neoplasias GI são um sinal grave de prognóstico, normalmente indicando metástases generalizadas (Daley *et al.* 2007, 2010).

A própria abordagem terapêutica da neoplasia GI através da quimio ou da radioterapia pode levar ao desenvolvimento de mucosite e xerostomia (Logan 2010). A mucosite leva à formação de úlceras orais (normalmente dolorosas), podendo levar a dificuldades de nutrição (Logan 2010).

## **7. CONCLUSÃO**

Existem várias manifestações orais de doenças GI, que podem ser úteis ao gastroenterologista no diagnóstico de pacientes com ou sem sintomas GI (Daley *et al.* 2007). Algumas manifestações orais mimetizam as intestinais, como no caso da CD,

outras estão bastante associadas à doença GI, como a PV na UC e outras não são específicas, mas constituem um importante indicador, como as ALU na GSE (Procaccini *et al.* 2007, Campisi *et al.* 2008) ou a erosão dentária na GERD (Ali *et al.* 2002, Baskan *et al.* 2006, Pace *et al.* 2008). Os sinais orais (ósseos e dentários) da GS, normalmente, precedem os sintomas GI, logo, o médico dentista tem um papel preponderante no diagnóstico (May 2007, Lee *et al.* 2009, Ribas *et al.* 2009), pois os osteomas maxilo-faciais aparecem por volta da puberdade e a transformação maligna dos pólipos intestinais só se dá pela 4ª década de vida (Wijn *et al.* 2006, Gu *et al.* 2008). Aliás, a ocorrência da GS tem sido descoberta em radiografias dentárias, nomeadamente, a ortopantomografia tem sido muito útil (Wijn *et al.* 2006, Ribas *et al.* 2009).

Os tecidos orais podem oferecer um sítio de fácil biópsia para possível diagnóstico de certas condições, como a CD (Daley *et al.* 2007, Rowland *et al.* 2010), nomeadamente em crianças (Harty *et al.* 2005).

Em alguns casos, as lesões orais podem não precisar de um tratamento próprio, respondendo ao tratamento sistémico da doença GI, como parece ser o caso das ALU na GSE sob o efeito da GFD (Campisi *et al.* 2008). Outras vezes, as lesões orais, podem necessitar de um tratamento, por vezes, complexo, por parte do médico dentista, como é o caso da erosão dentária na GERD (Ali *et al.* 2002).

Mais estudos em relação às alterações orais em doenças GI são necessários.

A severidade e o prognóstico da doença podem ser monitorizados pela presença ou extensão das manifestações orais e o sucesso na abordagem das doenças GI pode-se reflectir na resposta dos tecidos orais (Daley *et al.* 2007)

Os médicos dentistas podem ser o primeiro profissional de saúde a diagnosticar doenças GI através da observação das suas manifestações orais (Baskan *et al.* 2006), estando descritos casos em que a doença GI não apresentou mais nenhum sintoma para além das manifestações orais (Ali *et al.* 2002).

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler I, Denninghoff VC, Álvarez MI, Avagnina A, Yoshida R, Elsner B. *Helicobacter pylori* Associated with Glossitis and Halitosis *Helicobacter*, 2005; 10: 312-317

Ahmad I, Owens D. Granulomatous cheilitis and Crohn's disease *Can J Gastroenterol* 2001; 15 (4)

Ali D, Brown S, Rodriguez L, Moody E, Nasr M. Dental erosion caused by silent gastroesophageal reflux disease *JADA* 2002; 133

Avsar A, Kalayci A. The presence and distribution of dental enamel defects and caries in children with celiac disease. *The Turkish Journal of Pediatrics* 2008; 50: 45-50

Bangsgaard N, Weile B, Skov L. Organised angular cheilitis as the initial sign of crohn's disease in two children *Acta Derm Venereol* 2010; 91

Barera G, Parma S, Mora S. Untreated celiac disease *Pediatric Health* 2008 2(4) 431-441

Barker J, Edwin Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions *Adv Pediatr* 2008; 55: 349-365

Bartlett D. The role of erosion in tooth wear: aetiology, prevention and management *International Dental Journal* 2005; 55, 277-284

Basaran B, Erkan M. One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome *European Journal of Dentistry* 2008; 2

Baskan S, Dundar B, Altun , Ulku R, Kaya S. The importance of gastroesophageal reflux disease in dentistry. *Biotechnol. & Biotechnol. Eq* 2006

Bogenrieder T, Rogler G, Vogt T, Landthaler M, Stolz W. Orofacial granulomatosis as the initial presentation of Crohn's disease in an adolescent *Dermatology* 2003;206:2736-278

Brito F, Pedreira F, Fischer R, Figueredo C. Inter-relação entre a doença periodontal e a doença de Crohn *R. Ci. Méd. Biol* 2006; 5(3):261-267

Brito F, Barros FC, Zaltman C, Carvalho ATP, Carneiro AJV, Fischer RG, *et al.* Prevalence of periodontitis and DMFT index in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 555-560

Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, *et al.* Coeliac disease: oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 1046-107

Cataldo F, Montalto G. Celiac disease in the developing countries: A new and challenging public health problem. *World J Gastroenterol* 2007 April 21; 13(15): 2153-2159

Cengiz S, Cengiz M, Saraç S. Dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease: a case report *Cases Journal* 2009, 2:8018

Coenen C, Börsch G, Muller K-M, Fabry H. Oral inflammatory changes as an initial manifestation of Crohn's disease antedating abdominal diagnosis: report of a case *Dis Colon Rectum* 1988;31:548-552.

Cortelli JR, Barbosa M, Westphal M. Halitosis: a review of associated factors and therapeutic approach *Braz Oral Res* 2008;22:44-54

Daley T, Armstrong JE. Oral manifestations of gastrointestinal diseases. *Can J Gastroenterol* 2007;21(4):241-244

Daley T, Darling M. Metastases to the mouth and jaws: a contemporary canadian experience *J Can Dent Assoc* 2010;76



Dahlstrom K, Little J, Zafereo M, Lung M, Wei Q, Sturgis E. Squamous cell carcinoma of the head and neck in never smokerónever drinkers *Head & Neck* 2008

Di Liberto C, Lo Muzio L, Giuliana G, Morando G, Compilato D, Di Fede O *et al.* Lesioni odontostomatologiche in corso di malattia celiaca *Dental Cadmos* 2006; 10

Dotson J, Hyams J, Markowitz J, LeLeiko N *et al.* Extraintestinal Manifestations of Pediatric Inflammatory Bowel Disease and Their Relation to Disease Type and Severity. *JPGN* 2010;51: 1406145

Dunlap CL, Friesen CA, Shultz R. Chronic stomatitis: an early sign of Crohn's disease *J Am Dent Assoc* 1997;128;347-348

Dupuy A, Cosnes J, Revu J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. Oral Crohn disease clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases *Arch Dermatol* 1999;135:439-442

Farrokhi F, Vaezi MF. Extra-esophageal manifestations of gastroesophageal reflux *Oral Diseases* 2007;13:3496359

Fasano A. Clinical presentation of celiac disease in the pediatric population *Gastroenterology* 2005;128:S686S73

Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Russo L, Fedele S, Muzio L, Campisi G. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center caseócontrol study. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 3366340

Field A, Field J. Recurrent mouth ulcers *InnovAiT* 2011; 4(1):12615

Folashade J, Melvin H. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Disease Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:1246133

Gibson J, Wray D, Bagg J. Oral staphylococcal mucositis: A new clinical entity in orofacial granulomatosis and Crohn's disease *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;89:171-6

Gillen D, McColl K. Symptoms and signs of upper gastrointestinal disease *Medicine* 2006; 35:3

Grave B, McCullough M, Wiesenfeld D. Orofacial granulomatosis ó a 20-year review *Oral Diseases* 2009; 15:466-51.

Gu GL, Wang SL, Wei XM, Bai L. Diagnosis and treatment of Gardner syndrome with gastric polyposis: a case report and review of the literature *World J Gastroenterol* 2008 April 7; 14(13): 2121-2123

Guerreiro C. *Nutrição e genes em doenças intestinais*. Tese de Doutoramento Universidade Lisboa; 2011

Harty S, Fleming P, Rowland M, Crushell E *et al.* A Prospective Study of the Oral Manifestations of Crohn's Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2005;3:886-891

Hawryluk A, McCool M, Hawryluk D. Paediatric dentistry: Dental enamel defects and celiac disease *Oral Health* 2001 <http://www.oralhealthjournal.com> (acedido em Junho 2011)

Higo T, Mukaisho K, Ling ZQ, Oue K, Chen KH, Araki Y, *et al.* An animal model of intrinsic dental erosion caused by gastro-oesophageal reflux disease *Oral Diseases* 2009; 15:360-365

Holbrook WP, Furuholm J, Gudmundsson K, Theodórs A, Meurman JH Gastric Reflux is a Significant Causative Factor of Tooth Erosion *J Dent Res* 2009; 88:422

Järvinen V, Meurman JH, Hyvärinen H, Rytomaa I, Murtomaa H. Dental erosion and upper gastrointestinal disorders *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988; 65: 298-303

Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers JJ, *et al.* Extraintestinal manifestations of Crohn's disease *Digestion* 2007;76:1416148

Katsinelos P, Tziomalos K, Chatzimavroudis G, Vasiliadis T, Katsinelos T, Pilpilidis I, *et al.* Halitosis in *Helicobacter*-positive patients after eradication *Med Princ Pract* 2007;16:1196123

Khushalani N. Cancer of the Esophagus and Stomach *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):712-722

Kim S, Lee ES. Orofacial Granulomatosis Associated with Crohn's Disease *Ann Dermatol* 2010; 22 (2)

Lähteenoja H, Toivanen A, Viander M, Mäki M, Irjala K, Riihinen I, *et al.* Oral mucosal changes in coeliac patients on a gluten-free diet *Eur J Oral Sci* 1998; 106:8996906.

Lee B, Lee W, Hwan S, Ki Min S, Kim E. A case report of Gardner syndrome with hereditary widespread osteomatous jaw lesions *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107:e68-e72

Logan R. Links between oral and gastrointestinal health. *Current Opinion in Supportive and Palliative Care* 2010; 4:31635

Luna A, Mesa C. Enfermedad celíaca en niños *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25(2)

Lussi A, Jaeggi T. Erosion diagnosis and risk factors *Clin Oral Invest* 2008; 12 (1):S56S13

Mandel L, Tamari K. Sialorrhea and gastroesophageal reflux *J Am Dent Assoc* 1995;126:1537-1541

Malahias T, Cheng J, Brar P, Minaya MT, Green P. The Association between celiac disease, dental enamel effects, and aphthous ulcers in a United States cohort. *J Clin Gastroenterol* 2009 [www.jcge.com](http://www.jcge.com) (acedido em Janeiro 2011)

May N. Síndrome de Gardner *Salud Militar* 2007;29(1)

Mehrotra V, Devi P, Bhovi TV, Jyoti B. Mouth as a mirror of systemic diseases *Gomal Journal of Medical Sciences* 2010; 8 (2)

Moshkowitz M, Horowitz N, Leshno M, Halpern Z. Halitosis and gastroesophageal reflux disease: a possible association. *Oral Diseases* 2007; 13, 581-585

Ojha J, Cohen D, Islam N, Stewart C, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn disease *J Am Dent Assoc* 2007;138;1574-1581

Oginni A, Agbakwuru E, Ndububa D. The prevalence of dental erosion in Nigerian patients with gastro-oesophageal reflux disease *BMC Oral Health* 2005; 5:1

Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Porro G. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27, 1179-1186

Palamaras I, Jabbour JEI, Pietropaolo N, Thomson P, Mann S, Robles W *et al.* Metastatic Crohn's disease: a review *JEADV* 2008; 22:1033-1043

Paradowska A. Oral cavity at ulcerative colitis ó preliminary study *Dent. Med. Probl.* 2008; 45 (4) 382-385

Pincelli T. *Manifestações orais da doença inflamatória intestinal: estudo clínico-patológico retrospectivo.* Tese de Mestrado. Universidade de São Paulo; 2010

Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 295-306

Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, *et al.* Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region *Head & Face Medicine* 2007, 3:25

Quirynen M, Dadamio J, Van den Velde S, De Smit M, Dekeyser C, Van Tornout M, *et al.* Characteristics of 2000 patients who visited a halitosis clinic *J Clin Periodontol* 2009; 36: 970-975

Rai H, Raj A. Oral metastasis-a reason to expose the primary site—a short review *The Internet Journal of Pathology*. 2011 Volume 12 Number 1

Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, Colao A. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: case report and literature review *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:30-34

Rauen M, Back J, Moreira E. Doença celíaca: sua relação com a saúde bucal *Rev Nutr* 2005; 18(2):271-276

Rehberger A, Puspok A, Stallmeister T, Jurecka W. Crohn's disease masquerading as aphthous ulcers *European Journal of Dermatology* 1998; 8 (4):274-6

Rodrigo L, Riestra S. Celiac disease: an old disease with new interesting aspects *Expert Rev Clin Immunol* 3(2) 103-110 2007

Roriz J. *Manifestações bucais em pacientes com doenças gastrointestinais inflamatórias* Tese de Mestrado. Universidade de Brasília; 2008

Rothfuss K, Stange E, Herrlinger K. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases *World J Gastroenterol* 2006; 12(30): 4819-4831

Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:332-337

Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood—a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1162-1167

Safae A, Pourhoseingholi M, Moghimi-Dehkordi M, Habibi M, Pourhoseingholi A. A view of gastroesophageal reflux disease: non- specific symptoms *Gastroenterology and Hepatology From Bed to Benc.* 2010; 3(1):42-47

Scully C, Cochran KM, Russell RI, Ferguson MM, Ghouri M, Lee F, *et al.* Crohn's disease of the mouth: an indicator of intestinal involvement *Gut* 1982; 23: 198-201

Scully C, Porter S. Oral mucosal disease: Recurrent aphthous stomatitis *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2008; 46: 1986206

Shakeri R, Zamani F, Sotoudehmanesh R, Amiri A, Mohamadnejad A, Davatchi F, *et al.* Gluten sensitivity enteropathy in patients with recurrent aphthous stomatitis *BMC Gastroenterology* 2009; 9:44

Silva P, Almeida P, Machado M, Lima A, Grégio A, Trevilatto P, *et al.* Oral manifestations of celiac disease *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13(9):E559-62.

Struch F, Schwahn C, Wallaschofski H, Grabe H, Völzke H, Lerch M *et al.* Self-reported halitosis and gastro-esophageal reflux disease in the general population *J Gen Intern Med* 2007; 23(3):26066

Tabaio AM, Sousa JC, Pereira O. Diagnóstico e manifestações orais das doenças celíacas *Rev Ordem Méd Dentistas* 2010; 8: 10-15

Tolia V, Vandenplas Y. Systematic review: the extra-oesophageal symptoms of gastro-oesophageal reflux disease in children *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 29: 2586272

Shahidi-Dadras M, Rahimi H. Facial metastasis from colon cancer *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14:1

Triantafillidis J, Valvi F, Merikas E, Peros G, Galitis O, Gikas A. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2:60

Valena V, Young WG. Dental erosion patterns from intrinsic acid regurgitation and vomiting *Australian Dental Journal* 2002;47:(2):106-115

Vakil N, van Zanten S, Kahrilas P, Dent J, Jones R and the Global Consensus Group. The Montreal Definition and Classification of Gastroesophageal Reflux Disease: A Global Evidence-Based Consensus *Am J Gastroenterol* 2006;101:1900-1920

Vieira A, Monteiro P, Parreira M. Manifestações sistêmicas das doenças gastrointestinais *Rev Soc Port Med Int* 2007; 14 (2)

Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis *Oral Diseases* 2007; 13: 360-365

William T, Marsch WC, Schmidt F, Kreft B. Early oral presentation of Crohn's disease *JDDG*; 2007 5:678-679

Williams H, Walker D, Orchard T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease *Current Gastroenterology Reports* 2008; 10:597-605

Woo SB, Sonis ST. Recurrent aphthous ulcers a review of diagnosis and treatment *J Am Dent Assoc* 1996;127:1202-1213

Yoo SH, Jung H, Sohn W, Kim B, Ku B, Kim Y, *et al.* Volatile sulfur compounds as a predictor for esophagogastrroduodenal mucosal injury *Gut and Liver* 2008; 2( 2):113-118

Yüksel I, Basar O, Ataseven H, Ertugrul I, Arhan M, Ibis M, *et al.* Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease *Inflamm Bowel Dis* 2009;15 (4)

# ANEXOS



## ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Tabela de manifestações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal	42
Anexo 2. Imagens de possíveis manifestações orais da doença de Crohn	43
Anexo 3. Revisão da literatura das manifestações gengivais na doença de Crohn	47
Anexo 4. Imagens de possíveis manifestações orais da colite ulcerativa	48
Anexo 5. Características clínicas e modelo da doença celíaca	49
Anexo 6. Imagens de possíveis manifestações orais da doença celíaca	50
Anexo 7. Prevalência dos defeitos de esmalte e úlceras tipo afta na doença celíaca	52
Anexo 8. Classificação cronológica dos defeitos de esmalte do tipo celíacoö	53
Anexo 9. Imagens de possíveis manifestações orais de doença do refluxo gastroesofágico	54
Anexo 10. Prevalências da erosão dentária na doença do refluxo gastroesofágico	56
Anexo 11. Imagens de possíveis manifestações orais da síndrome de Gardner	57
Anexo 12. Metástase do cancro do cólon para a zona cutânea do mento	60

**ANEXO 1.** Tabela de manifestações extra-intestinais da doença inflamatória intestinal

<b>Músculo-esqueléticas</b>	<b>Hepato-biliares</b>	<b>Cardíacas</b>
Artrite Periférica	Colangite esclerosante primária	Pleuropericardite
Artrite pauciarticular	Colangiossarcoma	Cardiomiopatia
Artropatia	Pericolangite	Endocardite
Espondilite anquilosante	Cirrose	Miocardite
Osteoporose	Hepatite auto-imune	
	Pancreatite	<b>Hematológicas</b>
<b>Orais</b>		Anemia ferropénica
Úlceras tipo afta	<b>Endócrinas</b>	Anemia por doença crónica
Pioestomatite vegetante	Défice de crescimento	Anemia hemolítica auto-imune
Queilite angular	Tiroidite	Deficiência vitamina B12
		Leucocitose
<b>Dermatológicas</b>	<b>Bronco-pulmonares</b>	Trombocitose
Eritema nodoso	Bronquite crónica	Trombocitopenia
Pioderma gangrenoso	Bronquiectasias	
Síndrome de Sweet	Vasculite pulmonar	<b>Alterações da coagulação</b>
Epidermólise bolhosa adquirida	Fibrose apical	Distúrbios de hipercoagulação
Adesões cutâneas peri-anais	Estenose traqueal	Trombose da veia porta
Psoríase	Sarcoidose	
		<b>Neurológicas</b>
<b>Oculares</b>	<b>Renal e génito-urinário</b>	Neuropatia periférica
Conjuntivite	Nefrolitíase	Miopia
Uvaíte, iríte	Fístula	Meningite
Episclerite	Uropatia obstrutiva	Amiloidose
Glaucoma		
Queratopatia de Crohn		<b>Cancro extra-intestinal</b>
		Leucemia mielóide aguda

Tabela adaptada de: Williams H, Walker D, Orchard T. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease *Current Gastroenterology Reports* 2008; 10:597-605

Folashade J, Melvin H. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel. *Disease Journal Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008; 46:124-133

**ANEXO 2.** Imagens de possíveis manifestações orais da doença de Crohn



Figura 1) A. Edema labial com fissuras.  
B. Aparência reticular da mucosa bucal  
C. Ulceração linear profunda no vestíbulo mandibular  
D. Adesão da mucosa na gengiva vestibular  
E. Mucogengivite  
F. Lesões de pioestomatite vegetante

(Imagens reproduzidas de Rowland M, Fleming P, Bourke B. Looking in the mouth for Crohn's disease  
*Inflamm Bowel Dis* 2010;16:3326337)



Figura 2) Paciente do sexo feminino de 31 anos com doença de Crohn

A. Gengiva edemaciada e ulcerada

B. Edema labial

C. Paciente mostrou resolução significativa das lesões orais após 2 semanas de corticoesteróides tópicos



Figura 3) Paciente do sexo feminino de 64 anos com doença de Crohn.

A. Múltiplas ulcerações lineares na gengiva vestibular inferior, estendendo-se até à prega mucogengival

B. Múltiplas ulcerações lineares e fissuras na mucosa jugal posterior esquerda, próximo do dente 36

C. Pústulas e ulcerações do tipo reticular na gengiva aderente e vestíbulo da parte anterior da mandíbula



Figura 4) Paciente do sexo feminino, 42 anos, com doença de Crohn: possível pioestomatite vegetante com Pústulas difusas na gengiva vestibular



Figura 5) Paciente do sexo masculino, 37 anos, com doença de Crohn: Múltiplas lesões ulcerativas amareladas numa base eritematosa.

(Figuras 2, 3, 4 e 5 reproduzidas de Ojha J, Cohen D, Islam N, Stewart C, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival involvement in Crohn disease *J Am Dent Assoc* 2007;138;1574-1581)





Figura 6) Úlcera localizada na face ventral da língua (Porter SR, Leao JC. Review article: oral ulcers and its relevance to systemic disorders *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 2956306)



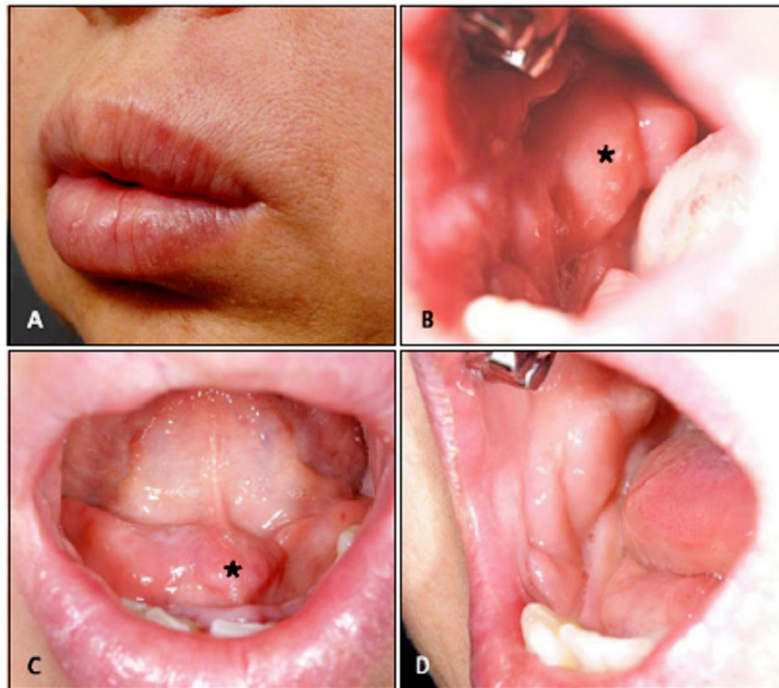
Figura 7) Úlcera tipo afta numa paciente do sexo feminino, 25 anos de idade diagnosticada com doença de Crohn. (Pincelli T. *Manifestações orais da doença inflamatória intestinal: estudo clínico-patológico retrospectivo*. Tese de Mestrado. Universidade de São Paulo; 2010)



Figura 8) Edema do lábio inferior durante a exacerbação da doença de Crohn intestinal num paciente do sexo masculino de 25 anos. (Triantafillidis J, Valvi F, Merikas E, Peros G, Galitis O, Gikas A. Granulomatous cheilitis associated with exacerbations of Crohn's disease: a case report *Journal of Medical Case Reports* 2008; 2:60)



Figura 9) Aspecto reticular da mucosa jugal num paciente com doença de Crohn (Dupuy A, Cosnes J, Revu J, Delchier JC, Gendre JP, Cosnes A. oral Crohn disease clinical characteristics and long-term follow-up of 9 cases *Arch Dermatol* 1999;135:439-442)



(Kim S, Lee ES. Orofacial Granulomatosis Associated with Crohn's Disease *Ann Dermatol* 2010; 22 (2))

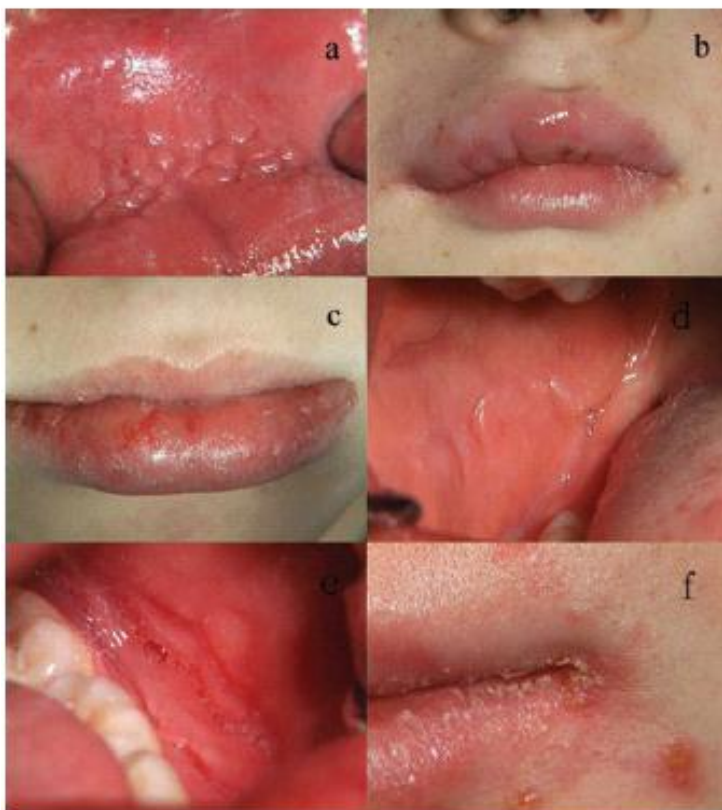


Figura 11) Lesões de granulomatose oro-facial na doença de Crohn

- a. Aspecto reticular da mucosa jugal
- Edema do lábio superior (b.) e inferior (c.)
- d. fissuras
- e. pregas hiperplásicas
- f. queilite angular

(Saalman R, Mattsson U, Jontell M. Orofacial granulomatosis in childhood a clinical entity that may indicate Crohn's disease as well as food allergy *Acta Paediatrica* 2009; 98: 1162-1167)

### ANEXO 3. Revisão da literatura das manifestações gengivais na doença de Crohn

STUDY	NUMBER OF PATIENTS	SEX	AGE (YEARS)	GINGIVAL MANIFESTATIONS
Ayangco and Colleagues, <sup>13</sup> 2002	One	Female	22	Pustules
Basu, <sup>3</sup> 1976	Nine	Six female, three male	21-72	Cobblestoning
Bens and Colleagues, <sup>14</sup> 2003	One	Female	35	Pustules
Bernstein and McDonald, <sup>15</sup> 1978	Two	Both male	13-15	Papules, ulcers, erythema, swelling; one patient had no lesions
Borradori and Colleagues, <sup>16</sup> 1992	One	Female	60	Erosions
Cataldo and Colleagues, <sup>3</sup> 1981	One	Male	48	"Snail-track" ulcers
Field and Tyldesley, <sup>17</sup> 1989	Six	Two male, four female	10-27	Two patients had erythema and hyperplasia, four patients had inflammation
Frankel and Colleagues, <sup>18</sup> 1985	Two	Both male	31, 36	One patient had edema, the other patient had no lesions
Frost and colleagues, <sup>19</sup> 1981	One	Female	26	Hypertrophy, inflammation, cobblestoning
Galbraith and Colleagues, <sup>20</sup> 2005	Six	All male	3-14	Edema, ulcerations; three patients had no lesions
Gargiulo and Colleagues, <sup>21</sup> 1989	One	Female	31	Erythematous burning gingiva
Ghandour and Issa, <sup>22</sup> 1991	One	Female	10	Ulceration
Giller and Colleagues, <sup>23</sup> 1997	One	Female	13	Inflammation, hyperplasia
Hegarty and Colleagues, <sup>24</sup> 2003	Five	Four male, one female	11-61	Two patients had erythema, three patients had no lesions
Merguihao and Colleagues, <sup>25</sup> 2005	One	Male	27	Hyperplasia
Neville and Colleagues, <sup>26</sup> 1985	One	Male	47	Vegetative pustules ("snail-track" pattern)
Pittock and Colleagues, <sup>11</sup> 2001	12	NA*	9-14	Inflammation
Sciubba and Said-Al-Naief, <sup>27</sup> 2003	Six	Three female, three male	22-67	Erythema, hyperplasia
Sigus, <sup>12</sup> 2004	One	Male	6	Inflammation
Stricker and Braegger, <sup>28</sup> 2000	One	Female	8	Redness and swelling
Tyldesley, <sup>7</sup> 1979	Eight	Five male, three female	10-27	Granulomatous lesions
Ward and Colleagues, <sup>29</sup> 1985	One	Female	15	Hyperplasia of all interdental papillae
Wiesenfeld and Colleagues, <sup>30</sup> 1985	Six	Four male, two female	6-31	Hyperplasia in one patient
* NA: Not available.				

(Ojha J, Cohen D, Islam N, Stewart C, Katz J, Bhattacharyya I. Gingival Involvement in Crohn Disease *J Am Dent Assoc* 2007;138;1574-1581)



**ANEXO 4.** Imagens de possíveis manifestações orais da colite ulcerativa

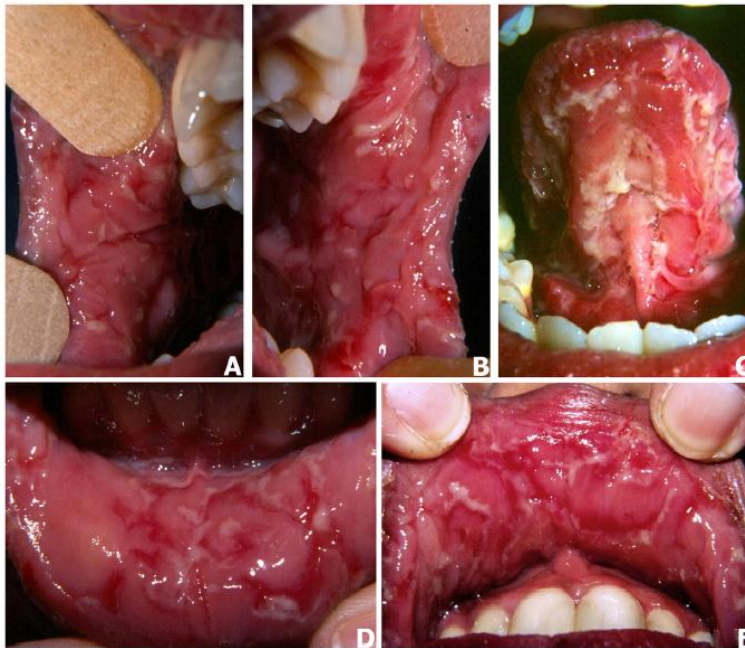


Figura 1) Paciente do sexo feminino, 33 anos, diagnosticada com colite ulcerativa, com lesões de pioestomatite vegetante: erosões e pústulas linearmente agrupadas



Figura 2) Paciente do sexo feminino, 38 anos, com colite ulcerativa: úlceras tipo afta



Figura 3) Paciente do sexo masculino, 35 anos, com colite ulcerativa: úlcera tipo afta (major)

(Imagens reproduzidas de Pincelli T. *Manifestações orais da doença inflamatória intestinal: estudo clínico-patológico retrospectivo*. Tese de Mestrado. Universidade de São Paulo; 2010)



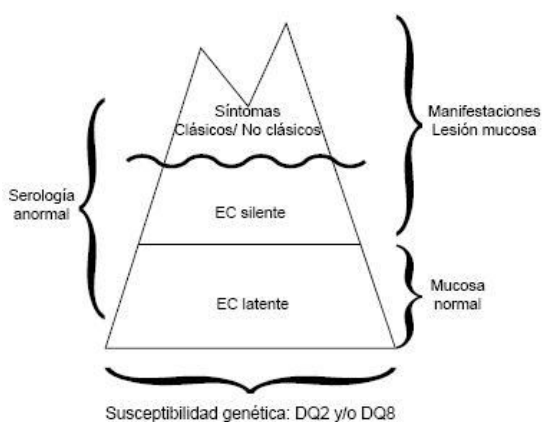
## ANEXO 5. Características clínicas e modelo da doença celíaca

Tabela 1. Características clínicas da doença celíaca

Sintomas	Manifestações extra-intestinais	Condições associadas
<b>Gastrointestinais</b>	Artrite	<b>Doenças auto-imunes</b>
Diarreia	Dermatite herpetiforme	Diabetes I
Dor abdominal	Úlceras tipo afta	Doença auto-imune da tireóide
Distensão abdominal	Osteoporose	Síndrome de Sjögren
Obstipação	Transaminasemia	
	Infertilidade	<b>Doenças genéticas</b>
<b>Deficiências nutricionais</b>	Perturbações neurológicas	Síndrome de Down
Anemia ferropénica		Síndrome de Turner
Anemia por deficiência de ácido fólico	<b>Crescimento</b>	
	Baixa estatura	
Deficiência vitamina D	Défice de crescimento	
Raquitismo		
Hipocalcemia		
Deficiência vitamina K		
Coagulopatias		

Tabela adaptada de Barker J, Edwin Liu E. Celiac Disease: Pathophysiology, clinical manifestations and associated autoimmune conditions *Adv Pediatr* 2008; 55: 349-365

Figura 1. Modelo do *iceberg* celíaco



Abreviaturas:

EC: Doença celíaca

Adaptado de Luna A, Mesa C Enfermedad celíaca en niños *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25(2)

**ANEXO 6.** Imagens de possíveis manifestações orais da doença celíaca



Figura 1) Defeitos de esmalte



Figura 2) Defeitos de esmalte



Figura 3) Defeitos de esmalte grau I



Figura 4) Defeitos de esmalte grau IV

(Figuras 1 e 2 reproduzidas de Malahias T, Cheng J, Brar P, Minaya MT, Green P. The Association Between Celiac Disease, Dental Enamel Defects, and Aphthous Ulcers in a United States Cohort. *J Clin Gastroenterol* 2009 [www.jcge.com](http://www.jcge.com) (acedido em Janeiro 2011))

(Figura 3 reproduzida de Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, Muzio L Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region *Head & Face Medicine* 2007; 3:25)

(Figuras 4 reproduzida de Di Liberto C, Lo Muzio L, Giuliana G, Morando G, Compilato D, Di Fede O *et al.* Lesioni odontostomatologiche in corso di malattia celiaca *Dental Cadmos* 2006; 10)



Figura 6) Úlceras tipo afta

(Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, Muzio L Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region *Head & Face Medicine* 2007; 3:25)



Figura 7) Úlceras tipo afta (Campisi G, Di Liberto

C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, Di Fede G, Lo Muzioe L, Craxi A, Catassi A, Scully C. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 1046107)

## ANEXO 7. Prevalência dos defeitos de esmalte e úlceras tipo afta na doença celíaca (abreviaturas: CD: Doença celíaca)

### Prevalência dos defeitos de esmalte na doença celíaca consoante diferentes estudos

Authors	n CD patients	Prevalence %
Aine 1996. [57]	86	96
Aine et al, 1990. [17]	40	83
Petrecca et al, 1994.* [18]	29	76
Aine et al, 1992. [58]	30	58.3
Aguirre et al, 1997. [59]	137	52.5
Rasmusson et al, 2001. [8]	40	50
Balli et al, 1988.* [14]	111	34.7
Prati et al, 1987.* [60]	10	33.3
Martellosi et al., 1996. [61].*	603	32.4
Mariani et al, 1994.* [45]	84	28
<b>Present study, 2007</b>	<b>50</b>	<b>26</b>
Bucci et al, 2006.* [19]	72	20
Andersson-Wenckert et al, 1984. [13]	24	21
Lahteenoja et al, 1998. [22]	128	10.1

\* = study performed among Italian individuals

(Procaccini M, Campisi G, Bufo P, Compilato D, Massaccesi C, Catassi C, *et al.* Lack of association between celiac disease and dental enamel hypoplasia in a case-control study from an Italian central region *Head & Face Medicine* 2007; 3:25)

### Prevalências de úlceras tipo afta na doença celíaca consoante diferentes estudos

Authors	n, CD patients	Prevalence	p value
Sedghizadeh et al. [4]	61	41.0	N.S.*
Procaccini et al. [3]	50	36.0	Significant
Bucci et al. [7]	72	33.3	N.S.*
Andersson-Wenckert et al. [31]	19	26.3	N.S.*
<b>Present study</b>	<b>269</b>	<b>22.7</b>	<b>Significant</b>
Sood et al. [29]	96	19.8	Significant
Petrecca et al. [6]	29	17.0	Not calculated
Majorana et al. [15]	113	16.8	Not calculated
Lähteenoja et al. [9]	128	3.7	Not calculated

\* N.S.: not significant.

(Campisi G, Di Liberto C, Carroccio A, Compilato D, Iacono G, Procaccini M, Di Fede G, Lo Muzioe L, Craxi A, Catassi A, Scully C. Coeliac disease: Oral ulcer prevalence, assessment of risk and association with gluten-free diet in children *Digestive and Liver Disease* 2008; 40: 1046107)

## ANEXO 8. Classificação cronológica dos defeitos de esmalte do ótipo celíaco

Grau	Tipo de defeito	Descrição
0	Não há defeito	
I	Defeito cromático	Defeito na cor do esmalte (opacidades amareladas ou acastanhadas) e perda do brilho do esmalte
II	Defeitos estruturais ligeiros	Ligeiro defeito estrutural com sulcos horizontais típicos ou pequenas depressões, também se podem encontrar alterações na cor e ausência de brilho.
III	Defeitos estruturais evidentes	Defeitos estruturais óbvios, com sulcos horizontais profundos e grandes depressões verticais, também é observada alteração da cor
IV	Defeitos estruturais severos	Defeitos estruturais severos, no qual a forma do dente pode estar modificada. A ponta das cúspides está bastante aguçada e os bordos incisais encontram-se finos e rugosos. Pode existir uma grande descolorada.

(Classificação adaptada de Aine 1986 cite in Di Liberto C, Lo Muzio L, Giuliana G, Morando G, Compilato D, Di Fede O et al. Lesioni odontostomatologiche in corso di malattia celiaca *Dental Cadmos* 2006; 10)

**ANEXO 9.** Imagens de possíveis manifestações orais de doença do refluxo gastroesofágico



Figura 1) Erosão resultante de doença do refluxo gastroesofágico nas faces palatinas, é possível observar a dentina com um halo de esmalte à volta (Bartlett D. The role of erosion in tooth wear: aetiology, prevention and management *International Dental Journal* 2005; 55, 277-284)

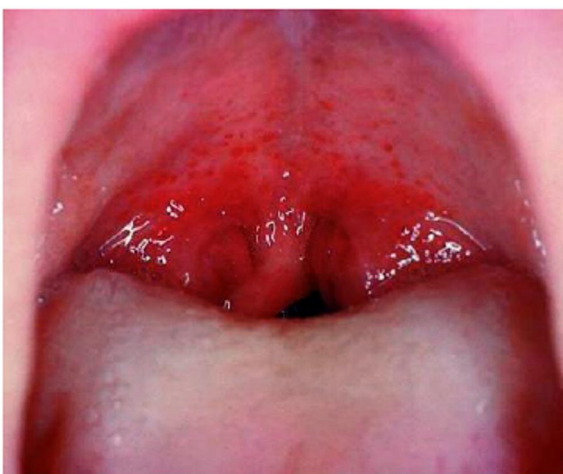


Figura 2) Eritema do palato mole e úvula num paciente com doença do refluxo gastroesofágico (Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Russo L, Fedele S, *et al.* Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center caseócontrol study. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 336-340)



Figura 3) Erosão dentária num paciente do sexo masculino, 54 anos, com doença do refluxo gastroesofágico. (Cengiz S, Cengiz M, Saraç S. Dental erosion caused by gastroesophageal reflux disease:a case report *Cases Journal* 2009, 2:8018)



# **ANEXO 10.** Prevalências da erosão dentária na doença do refluxo gastroesofágico (abreviaturas: GERD: doença do refluxo gastroesofágico)

Study (reference)	No. of patients with GERD	GERD diagnostic method	Prevalence (%)
Munoz <i>et al.</i> <sup>11</sup>	181	Symptoms	47.5
	129	24-h pH-metry	
	78	Endoscopy	
Moazzez <i>et al.</i> <sup>13</sup>	18/31	24-h dual pH-metry	Not stated*
Schroeder <i>et al.</i> (GI group) <sup>9</sup>	20/30	24-h pH-metry	40
Löffeld† <sup>15</sup>	293	Endoscopy	32.5
Jarvinen <i>et al.</i> <sup>16</sup>	35	Endoscopy‡	5
Meurman <i>et al.</i> <sup>17</sup>	117	Symptoms	24
Oginni <i>et al.</i> <sup>19</sup>	125	Symptoms	16

\* A dental erosion score was used: GERD patients higher score than non-GERD.

† Only the incisor teeth status was assessed.

‡ Endoscopic oesophagitis and duodenal ulcer were grouped together.

(Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Porro G. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27, 117961186)

Study	Year	Prevalence of dental erosion (%)
Benages <i>et al.</i> (73)	2006	47.5
Moazzez <i>et al.</i> (14)	2004	23.8
Munoz <i>et al.</i> (74)	2003	47.5
Dahshan <i>et al.</i> (23)	2002	83.3 <sup>a</sup>
Silva <i>et al.</i> (7)	2001	3.2
Bartlett <i>et al.</i> (28)	1996	66.0
Löffeld <i>et al.</i> (64)	1996	68.0
Schroeder <i>et al.</i> (10)	1995	40.0
Meurman <i>et al.</i> (15)	1994	24.0
Jarvinen <i>et al.</i> (46)	1988	20.0

<sup>a</sup>Paediatric patients.

(Fede O, Di Liberto C, Occhipinti G, Vigneri S, Russo L, Fedele S, Muzio L, Campisi G. Oral manifestations in patients with gastro-oesophageal reflux disease: a single-center caseócontrol study. *J Oral Pathol Med* 2008; 37: 3366340)

## Prevalências da erosão dentária na doença do refluxo gastroesofágico em crianças

Study (reference)	No. patients with GERD	Age (range)	GERD diagnostic method	Prevalence (%)
Dahshan <i>et al.</i> <sup>20</sup>	24/37	2–18 years	Endoscopy	83
O'Sullivan <i>et al.</i> <sup>10</sup>	53	2–16 years	24-h pH-metry	17
Linnett <i>et al.</i> <sup>21</sup>	52	17 months–12 years	Symptoms + histology	14
Aine <i>et al.</i> <sup>22</sup>	15	22 months–16 years	Symptoms	87
Ersin <i>et al.</i> <sup>23</sup>	38	6.5 years	Symptoms	NA

NA, not applicable.

(Pace F, Pallotta S, Tonini M, Vakil N, Porro G. Systematic review: gastro-oesophageal reflux disease and dental lesions. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27, 117961186)



**ANEXO 11.** Imagens de possíveis manifestações orais da síndrome de Gardner

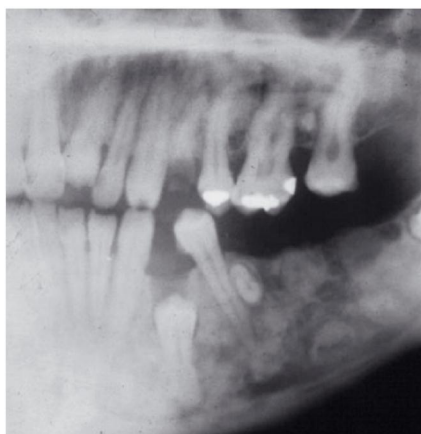


Figura 1) Paciente do sexo feminino de 34 anos com Polipose Adenomatosa Familiar, é possível observar o dente 34 impactado e dois odontomas: um distal ao 35 e um entre o 26 e 27. (Wijn MA, Keller JJ, Giardiello FM, Brand HS. Oral and maxillofacial manifestations of familial adenomatous polyposis *Oral Diseases* 2007; 13: 3606365)



Figura 2) Ortopantomografia e fotografias intra-orais de pacientes do sexo masculino de 21 anos diagnosticado com polipose adenomatosa familiar. (Basaran B, Erkan M. One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome *European Journal of Dentistry* 2008; 2)

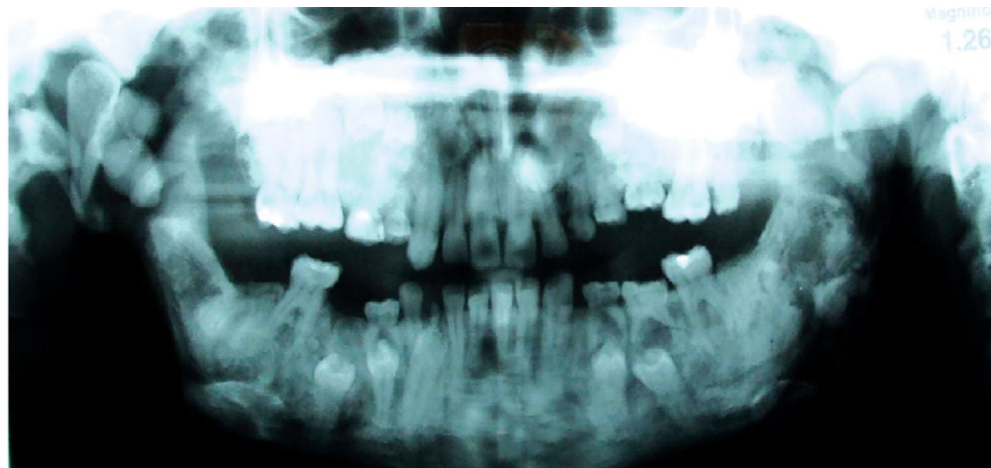


Figura 3) Ortopantomografia e fotografias intra-orais de uma paciente do sexo feminino de 24 anos de idade diagnosticada com polipose adenomatosa familiar.

(Basaran B, Erkan M. One of the rarest syndromes in dentistry: Gardner syndrome *European Journal of Dentistry* 2008; 2)



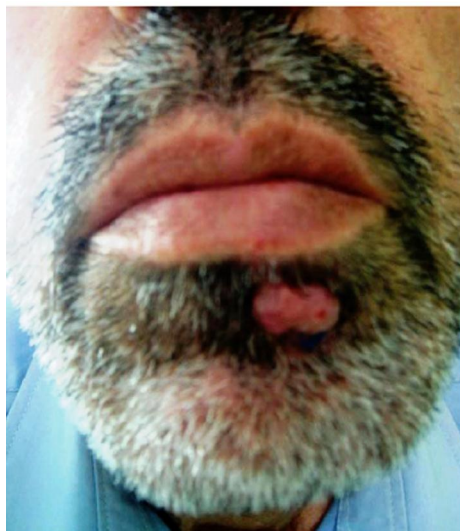
Figura 4) Paciente de 19 anos do sexo masculino com síndrome de Gardner.

Fotografia extra-oral do lado direito, onde é possível observar uma tumefacção a nível do ângulo mandibular.

Ortopantomografia onde se observam múltiplas zonas radiopacas (que após análise histológica revelaram ser osteomas), dentes não erupcionados e ausentes.

(May N. Síndrome de Gardner *Salud Militar* 2007;29(1))

**ANEXO 12.** Metástase do cancro do cólon para a zona cutânea do mento



(Shahidi-Dadras M, Rahimi H. Facial metastasis from colon cancer *Archives of Iranian Medicine* 2011; 14:1)